

Aus der Abteilung Hämatologie/Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. med. R. J. Haas)
der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Vorstand: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn)

Invasive Mykosen bei der Behandlung der akuten Leukämien im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Martin Rank
aus München
1985

Aus der Abteilung Hämatologie/Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. med. R. J. Haas)
der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Vorstand: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn)

Invasive Mykosen bei der Behandlung der akuten Leukämien im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Martin Rank
aus München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. R.J. Haas

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr. med. U. Graubner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung :

INHALT

I EINLEITUNG

II LITERATURÜBERSICHT

- A Häufigkeit invasiver Mykosen bei Leukämiepatienten
- B Prädisponierende Faktoren
- C Die vier häufigsten opportunistischen Mykosen
 - 1. Candidiasis
 - 2. Aspergillosis
 - 3. Mucormycosis (Phycomycosis)
 - 4. Cryptococcosis

III INVASIVE MYKOSEN UND/ODER SYSTEMISCHE ANTIMYKOTISCHE THERAPIE BEI KINDERN MIT AKUTER LEUKÄMIE

- A Tabellarische Übersicht
- B Fallbeispiele
- C Diskussion

IV MUNDSOOR UND ORALE CANDIDA-PROPHYLAXE

- A Theoretische Grundlagen
 - 1. Allgemeine Infektionsprophylaxe
 - 2. Candida-Prophylaxe
- B Mundsoor und Candida-Prophylaxe bei Kindern mit akuter Leukämie

V DISKUSSION

- A Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse
- B Richtlinien zur Candida-Prophylaxe, Diagnostik und empirischen antimykotischen Therapie

VI ZUSAMMENFASSUNG

VII LITERATURVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

Die Prognose der akuten kindlichen Leukämien, in erster Linie der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten entscheidend verbessert. Ohne antileukämische Behandlung starben um 1950 noch die Hälfte der Kinder innerhalb von vier Monaten, und weniger als 10 % überlebten die Jahresfrist (372). Der Gruppe um Donald Pinkel in Memphis/USA verdanken wir die ersten bahnbrechenden Erfolge zur Steigerung der Lebenserwartung leukämischer Kinder. In prospektiven kontrollierten Studien fanden sie heraus, daß eine intensive Chemotherapie mit multiplen Zytostatika, verbunden mit einer "prophylaktischen" Schädelbestrahlung, bei einem Großteil der Kinder zu lang anhaltenden Remissionen führt (10, 11, 116, 291, 350). Heute kann man noch optimistischer sein und bei der ALL in bis zu 70 % mit Heilungen rechnen (139, 153, 155, 311, 410).

Diese guten Resultate sind erkauft durch eine höhere Morbidität der Kinder während der Phase der intensiven Chemotherapie. An erster Stelle steht die hohe Infektanfälligkeit unter der begleitenden Immunsuppression. Für immunkompetente Kinder verhältnismäßig banale Infektionen (z.B. mit Viren der Herpes-Gruppe) können folgeschwere Komplikationen hervorrufen, und das Erregerspektrum verschiebt sich zu Mikroorganismen wie *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas* und Pilzen, die bei Gesunden selten einmal schwere Krankheitsbilder verursachen. In vielen wegweisenden deutschen ALL-Studien (139, 153, 311, 394, 409) sind lokale und invasive Pilzinfektionen nur sporadisch und unsystematisch erwähnt, die orale Pilzprophylaxe ist ebenfalls nicht standardisiert.

Die vorliegende Arbeit soll ihren Teil dazu beitragen, den Umgang mit dem Problem der invasiven und lokalen Mykosen

zu erhellen, die sicher bei der Behandlung der ALL des Kindes ein erhebliches Risiko bilden. Nach einer Literaturübersicht über die invasiven Mykosen bei akuter Leukämie folgt eine Kasuistik der Leukämie-Kinder aus der Universitäts-Kinderklinik München, die zwischen Dezember 1979 und Juni 1984 an einer invasiven Mykose erkrankten oder systemisch Amphotericin B und Flourzytosin erhielten. Abschließend werden die Häufigkeit von Mundsoor untersucht sowie Richtlinien zur Diagnostik, Prophylaxe und empirischen antimykotischen Therapie besprochen.

II LITERATURÜBERSICHT

A HÄUFIGKEIT INVASIVER MYKOSEN BEI LEUKÄMIEPATIENTEN

Die invasiven Mykosen (tiefe Mykosen, systemische Mykosen) sind erst in den letzten drei bis vier Jahrzehnten ins Blickfeld des klinischen Interesses gerückt. Während sie (mit Ausnahme der Cryptococcose) alle etwa um die Mitte des vorigen Jahrhunderts erstmals beschrieben wurden (332) - namhafte Forscher wie Virchow waren beteiligt -, spielten sie hierzulande im klinischen Alltag bis 1950 kaum eine Rolle. Mit der Einführung neuerer therapeutischer Agentien stieg die Häufigkeit der schweren Pilzinfektionen dann sprunghaft an. Betroffen waren in erster Linie Patienten mit Leukämie oder Lymphomen, aber auch Nierentransplantierte und Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen. Hier konnten sich die Pilze in einem durch die Grunderkrankung und deren Behandlung geschwächten Organismus ausbreiten und damit pathogene Bedeutung als opportunistische Erreger erlangen. Im folgenden beschränke ich mich auf vier in Mitteleuropa auftretende Pilzinfektionen, welche sämtlich zu den sekundären, opportunistischen Mykosen zählen: Candidiasis, Aspergillosis, Mucormycosis, Cryptococcosis. Im Gegensatz zu den primären Mykosen im amerikanischen Raum (Histoplasmose, Coccidiomykose u.a.) ist der invasive Befall eines gesunden Organismus durch jene Erreger eine ausgesprochene Rarität.

Die Zunahme der opportunistischen Mykosen unter Leukämiepatienten ist erstmals nach 1950 verzeichnet worden (67, 131, 190, 334, 420, 421). Vor 1946 sind in zwei größeren Autopsiestudien keine Fälle von sekundären invasiven Mykosen beschrieben (67, 190). Alle diese Leukämiepatienten (größtenteils Kinder) waren nicht behandelt. Anschließend begann man damit, verschiedene Chemotherapeutika und Cor-

tison in der Therapie der Leukämien einzusetzen, auch waren nun in zunehmendem Maße Breitbandantibiotika verfügbar. Obwohl die Überlebensdauer vor allem erwachsener Patienten zunächst nur unwesentlich zunahm, beobachtete man einen raschen Anstieg sekundärer Pilzinfektionen. Trotz verbesserter Prophylaxe und Therapie hat sich an der Inzidenz der invasiven Mykosen bis heute wenig geändert. Eine Übersicht über die Frequenz autopsisch nachgewiesener invasiver Mykosen gibt Tabelle 1.

Tab. 1 Inzidenz invasiver Mykosen (i.M.) bei Patienten mit akuter Leukämie (Autopsiestudien)

Studie	Lit.stelle	Fallzahl	Prozent i.M.
Craig/Faber, 1953	(67)	175	7,4
Keye/Magee, 1956	(190)		5-20*
Baker, 1962	(16)	261	15
Gruhn/Sanson, 1963	(131)	103	15 (-39)*
Schumacher et al., 1964	(334)	205	7,8
Hersh et al., 1965	(157)	414	8-23*
Bodey, 1966	(31)	454	22 (-31)*
Burgess/deGruchy, 1969	(47)	104	13
Hughes, 1971	(171)	199	26
Mirsky/Cuttner, 1972	(267)	65	28
Cho/Choi, 1979	(60)	100	22
Fraser et al., 1979	(105)		23
DeGregorio et al., 1982	(73)	52	27
Schwartz et al., 1984	(335)	54	22

* Höherer Prozentsatz entsprechend der zunehmenden Häufigkeit im Untersuchungszeitraum.

B PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN

Eine Reihe von Faktoren wird immer wieder für die Zunahme invasiver Mykosen verantwortlich gemacht. Für sich genommen ist keiner dieser Faktoren unumstritten, und nur ihr Zusammenspiel mag die gesteigerte Anfälligkeit des Leukämiepatienten erklären. Tatsächlich bedingen sich einzelne Faktoren (z.B. Chemotherapeutika die Neutropenie), möglicherweise beeinflussen sie sich auch wechselseitig (über die Wechselwirkung zwischen Chemotherapeutika und Antibiotika ist allerdings noch sehr wenig bekannt). Bei der Behandlung einer akuten Leukämie treffen sie jedenfalls in aller Regelmäßigkeit zusammen und führen zu einem Zustand der Immunsuppression, welcher ganz allgemein eine Infektion mit opportunistischen Erregern begünstigt. Unter diesen Vorbehalten seien nun die wichtigsten "prädisponierenden Faktoren" einzeln aufgeführt: Ihr Stellenwert wird verdeutlicht, wenn man die Erkenntnisse über die Abwehrmechanismen gegenüber den wichtigsten Mykosen einbezieht, welche weiter unten diskutiert werden.

Granulozytopenie:

Seit der klassischen Studie Bodeys et al. (32) steht außer Zweifel, daß stark erniedrigte Granulozytenzahlen einer der wichtigsten Risikofaktoren sind, unter dem sich invasive Mykosen entwickeln. Zuvor hatte schon Baker (16) auf diesen Zusammenhang hingewiesen. Eine signifikante Neutropenie wird meist unter $500/\text{mm}^3$, eine schwere mit weniger als $100/\text{mm}^3$ veranschlagt. Entscheidend ist auch eine Dauer der Granulozytopenie von mehr als drei Wochen (32). Es erübrigt sich, sämtliche Autoren anzuführen, die diesen Risikofaktor an erste Stelle setzen (z.B. 36, 224, 293, 329, 333). Allerdings gibt es auch kritische Stimmen, welche die Neutropenie als alleinige Ursache invasiver Mykosen in Frage stellen (203, 238). Immerhin ist zu bedenken,

daß vor allem die Zytostatika-induzierte Neutropenie zu schweren Pilzinfektionen führt, und somit immer auch andere Wirkungen der Chemotherapeutika mitspielen.

Phagozyten-Funktionsstörung:

Rosner et al. (320) berichteten als erste über einen Defekt bei der Abtötung von Candidazellen in Granulozyten von Patienten mit akuten Leukämien (vorwiegend AML). Strauss et al. (363) bestätigten im gleichen Jahr diese Ergebnisse und fanden Störungen der Phagozytose und metabolischen Aktivität der Neutrophilen von Leukämikern gegenüber *Escherichia coli*. Lehrer und Cline (217) schließlich wiesen eine verminderte lysosomale Aktivität (v.a. der Myeloperoxidase) bei Patienten mit akuter myeloischer und lymphoblastischer Leukämie nach, welche nach ihrer Ansicht zu der erhöhten Anfälligkeit gegenüber einer systemischen Candidiasis beitragen könnte. Als Ursache für diese Störungen, welche nur in der Akutphase der Erkrankung auftreten, werden die Chemotherapeutika diskutiert (290), die zusätzlich zu weiteren Störungen, wie herabgesetzte Migration (auch von mononukleären Zellen) führen können (158, 168, 217, 290). Die Wirkungen von Cortison und einiger Antibiotika, welche auf ähnliche Weise dieses Abwehrsystem schwächen, werden weiter unten besprochen.

Chemotherapeutika:

Die bedeutendste Wirkung der Chemotherapeutika in diesem Zusammenhang ist die Knochenmarksdepression mit nachfolgender Neutropenie. Nicht zu unterschätzen sind auch die Schädigungen der Mukosa des Magen-Darm-Trakts mit Zerstörung der natürlichen Barriere gegen eine Keiminvasion (z.B. Ara-C, 353). Darüber hinaus läßt sich bei den verschiedenen Zytostatika eine ganze Reihe von Einflüssen auf das Immunsystem nachweisen. Einige Darstellungen der immunsuppressiven Eigenschaften seien hier nur aufgeli-

stet (35, 41, 133, 159-161, 221). Aufgrund der Vielfalt unterschiedlichster Einflüsse auf das Immunsystem spricht man neuerdings gelegentlich auch von "Immunmodulation", zumal für einzelne Chemotherapeutika (z.B. Cyclophosphamid) auch eine immunpotenzierende Wirkung nachgewiesen ist (265). Meist stehen die Auswirkungen auf das lymphozytäre Immunsystem im Vordergrund der Untersuchungen. Dessen Beteiligung an der Abwehr invasiver Mykosen ist allerdings eher sekundär und in der amerikanischen Literatur umstritten (siehe weiter unten).

Cortison:

Die Rolle der Corticosteroide bei der Entstehung invasiver Mykosen wurde schon früh diskutiert, und zahlreiche klinische sowie experimentelle Studien erhärten den Eindruck, daß die Therapie mit Steroidhormonen die Dissemination einer primär lokalen Mykose begünstigt (108, 227, 233, 345, 346, 374, 421). Ausnahmen stellen die Studien von Bodey et al. (30) und Hart et al. (146) dar, in denen kein signifikanter Anstieg von Superinfektionen durch Pilze bei den Patienten gefunden werden konnte, die Cortison erhielten. - Die Mechanismen, über welche die Corticosteroide wirken, wurden ebenfalls ausgiebig erforscht (62, 66, 242, 246, 255, 289, 312, 268, 422): Blockierung der Chemotaxis, Migration, und der sauerstoffabhängigen mikrobiziden Systeme von Makrophagen, RES und Neutrophilen. Zusätzlich kann durch eine Milieu-Änderung im Magen-Darm-Trakt ein Überwuchern von Candida begünstigt (197), die Mukosa direkt geschädigt werden, und eine Corticoid-induzierte Hyperglykämie die Phagozytoseaktivität einschränken. Die Beeinträchtigungen von T-Zell-abhängiger Immunität schließlich können hinzutreten, spielen aber bei der Abwehr invasiver Mykosen, wie oben erwähnt, eher eine untergeordnete Rolle. Eine gute Zusammenstellung der Wirkungen von Cortison findet sich bei Tattersall (371).

Bestrahlung:

Untersuchungen über die Auswirkungen der Bestrahlung auf das Immunsystem sind seltener. Baehner et al. (14) fanden bei Kindern mit ALL eine Abnahme der Jodinationsrate von Phagozyten (einem wichtigen mikrobiziden Mechanismus) während der Bestrahlungsphase. Campbell et al. (51) beschrieben Störungen der T-Zell-abhängigen Immunität noch über ein Jahr nach der Bestrahlung. In beiden Fällen wurden Schädel und Rückenmark im Rahmen der ALL-Protokolle für Kinder bestrahlt.

Antibiotika:

Der Einsatz immer neuerer Antibiotika, vor allem mit breitem Wirkungsspektrum, wurde früh mit der Zunahme der Pilzinfektionen in Verbindung gebracht (336, 390, 420). Zur gleichen Zeit entstand bereits die Kontroverse, welchen Stellenwert sie bei der Entstehung invasiver Mykosen einnehmen. Eine antibiotische Therapie allein reicht wohl kaum aus, eine invasive Mykose hervorzurufen (31, 267, 374); andere, immunsuppressive Agentien müssen hinzutreten. Ebenso herrscht Uneinigkeit über die Mechanismen, welche für die Ausbreitung von Pilzen unter antibiotischer Therapie verantwortlich sind. Eine direkte Wachstumsstimulation oder eine Störung der Phagozytose durch Tetracycline bzw. Aureomycin konnte nicht konstant nachgewiesen werden (100, 165, 234, 390). Unbestritten fördern Antibiotika jedoch ein Überwuchern von Pilzen durch die Störung des ökologischen Gleichgewichts der Körperflora, allein schon durch die Ausschaltung der sensiblen Darmbakterien, welche mit den Pilzen um die Nährstoffe konkurrieren. Unter Umständen fallen auch die antimykotischen Aktivitäten einiger Bakterien fort (61, 203, 234, 317). In neuerer Zeit wird wieder vermehrt über immunsuppressive Eigenschaften der Antibiotika berichtet: Rifampicin, Tetracycline, Cephalosporine und Trimethoprim-Sulfa-

methoxazol hemmen bei in vitro Versuchen die Funktion des T-Zell-abhängigen Immunsystems, die meisten vermindern die Chemotaxis, einige Tetracycline auch die Phagozytose-aktivität der Granulozyten (100, 265). In einer älteren Studie Lehrers schränken Sulfonamide die Abtötung von Candidazellen in Phagozyten ein (216); auch für Aminoglykoside ist dies inzwischen nachgewiesen (98).

Zentrale Venenkatheter (parenterale Ernährung):

Länger liegende zentrale Katheter können Eintrittspforte wie Streuherd disseminierter Mykosen sein. Unter hochkalorischer Ernährung über einen Katheter entwickelte sich in zwei Studien in 16 - 22 Prozent eine Candidasepsis (8, 70). Auch in anderen Arbeiten findet sich eine Komplikationsrate von bis zu 20 Prozent (360). Krol und o'Keefe beschreiben eine fatale fortgeleitete Aspergillus-Infektion der Eintrittsstelle eines Hickman-Katheters (204). Auch Wegmann betont den Infektionsweg über einen zentralen Venenkatheter (392). Eine sorgfältige Überwachung und das Entfernen des Katheters beim Auftritt positiver Candida-Blutkulturen ist unabdingbar (8). Bleiben die Blutkulturen nach Entfernung des Katheters positiv, ist eine systemische antimykotische Behandlung angezeigt (8, 418).

C DIE VIER HÄUFIGSTEN OPPORTUNISTISCHEN MYKOSEN

1. Candidiasis

Definition:

Die Form der Candidiasis, auf die ich mich hier beschränken möchte, meint den invasiven Befall von lebendem Gewebe durch Hefepilze der Gattung Candida (203). Eine oberflächliche Candidiasis der Haut und Schleimhäute oder gar

eine bloße Kolonisation seien ausgeschlossen, obwohl beide Ausgangspunkt einer invasiven Candidiasis sein können. Es existieren zwei Formen, die "tiefe Candidiasis", welche ein beliebiges Organ direkt befällt (z.B. Ösophagus, Lunge), und die "disseminierte Candidiasis" (systemische Candidiasis), welche mindestens drei Organe über eine Aussaat auf dem Blutweg betrifft (203, 272).

Erreger:

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Arten der Gattung *Candida*, welche unter bestimmten Bedingungen für den Menschen pathogen werden können, aufgelistet. *Candida glabrata* (früher *Torulopsis glabrata*) ist einbezogen.

Tab. 2: Menschenpathogene *Candida*-Arten

<i>Candida albicans</i> , var. <i>albicans</i>	
<i>Candida tropicalis</i> *	
<i>Candida glabrata</i>	
<i>Candida albicans</i> , var. <i>stellatoidea</i>	
<i>Candida parapsilosis</i>	} weniger virulent
<i>Candida pseudotropicalis</i>	
<i>Candida krusei</i> und <i>parakrusei</i>	
<i>Candida guilliermondii</i>	

* Die Häufigkeit von *C. tropicalis*-Infektionen nimmt zu und umfaßt in amerikanischen Studien schon 20 - 25 Prozent (36, 257, 346, 418). Im Vergleich zu *C. albicans* scheint die Virulenz höher zu sein (257, 407, 408).

Es sind dimorphe Pilze, die in Hefeform oder echten bzw. Pseudohyphen vorliegen. Die Zellwand enthält vorwiegend Polysaccharide, z.B. Mannane, die Zellmembran Sterolester und Lipide (166).

Epidemiologie:

Das Hauptreservoir für die Candida-Spezies, allen voran *C. albicans* und *C. tropicalis*, ist der Mensch. *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* kommen auch in der Erde und im Wasser vor. Bei mindestens 50 % aller Menschen findet sich Candida im Gastrointestinaltrakt, die Haut ist in 2 % kolonisiert (166). Unter Klinikbedingungen steigt die Kolonisationsrate, und in 17 % konnte *C. albicans* sogar von den Fingern gesunder Medizinstudenten isoliert werden (203). Die Ausbreitung im Krankenhaus erfolgt dementsprechend direkt von Mensch zu Mensch (auch über das Personal) oder indirekt durch kontaminierte Gegenstände (203). Ein erheblicher Anteil von Candida-Arten wird so im Krankenhaus erworben (327).

Eintrittspforte:

Die wichtigste und sicherlich häufigste Eintrittspforte bei Leukämiepatienten ist der Magen-Darm-Trakt (203, 272, 327, 360). Dort kann eine Candida-Invasion begünstigt werden durch Überwucherung (Antibiotika, Corticosteroide), Schädigung der Mucosa (Chemotherapeutika, Cortison), Schwächung der zellulären Abwehr (Neutropenie) und Blockade des RES der Leber (Cortison). - Zweitens können die Keime über einen kontaminierten intravenösen Katheter Zugang zum Kreislauf des Patienten finden (234, 360).

Abwehrmechanismen:

Nach einer Überwindung der natürlichen Barrieren (Mucosa, Haut) fällt in erster Linie der unspezifischen zellulären Abwehr die Aufgabe zu, den Organismus vor einer invasiven Candidiasis zu schützen. Neutrophile Granulozyten phagozytieren Candida-Zellen recht schnell und besitzen verschiedene Systeme, mit deren Hilfe sie einen mehr oder minder großen Teil der phagozytierten Keime abtöten kön-

nen. Als erstes wurde das Myeloperoxidase-Halide-Hydrogen-Peroxid-System beschrieben (193, 212). Folglich sind Patienten mit Myeloperoxidase-Mangel oder Chronischer Granulomatose (Störung der H_2O_2 -Produktion) anfällig für eine disseminierte Candidiasis (214). An einem eigenständigen, nicht-oxidativen Mechanismus sind kationische Proteine beteiligt (86, 218). Neuerdings wurde von Klebanoff (194) mit dem Eisen- H_2O_2 -Jodid ein weiteres System beschrieben, das auch bei der Abwehr von Candida und Aspergillus eine Rolle spielt (226). Die Arbeiten von Diamond (81, 82) zeigen, daß auch Pseudohyphen von *C. albicans* durch oxidative Mechanismen nach der Adhäsion von mehreren polymorphkernigen Leukozyten abgetötet werden können. Auch Monozyten besitzen die erwähnten Mechanismen (63, 219). Die meisten Makrophagen haben zwar keine Peroxidase-Aktivität, dennoch können auch sie (auf großteils noch unbekanntem Weg) phagozytierte Mikroorganismen abtöten (63). Monozyten wie Makrophagen tragen so ihren Teil zur Abwehr eingedrungener Candida-Zellen bei. Aktivierte Makrophagen sind Teil des T-Zell-abhängigen Immunsystems. Obgleich zur Phagozytose befähigt und mit mikrobiziden Systemen ausgestattet, ist ihre Rolle bei Candidainfektionen noch sehr umstritten (317, 405). Das Retikulo-endotheliale System (RES) besitzt eine ausgeprägte Filterfunktion, und tierexperimentellen Studien zufolge werden in den Kupferzellen der Leber die meisten Candida-Keime abgefangen, welche durch "Persorption" (Passage größerer Partikel durch die intakte Darmwand) oder Invasion einer geschädigten Mucosa in den Pfortaderkreislauf gelangen (203, 361).

Serumfaktoren spielen gegenüber der zellulären Abwehr mehr eine beigeordnete Rolle. Ein hitzelabiler Serumfaktor steigert die Phagozytosefähigkeit der Granulozyten, hat aber selbst keine fungiziden Eigenschaften (213). Der von Louria und Brayton (236) beschriebene "letale Faktor"

des Serums scheint nur die Myzelbildung anzuregen, das Pilzmyzel imponiert dann als "Klumpen" (213, 301). Ein gleichfalls beschriebener "Inhibitor" (59) gehört nach den Untersuchungen Preislers et al. (301) als "interfering factor" zu den anti-Candida-Immunglobulinen und fördert eher die Ausbreitung einer Candidainfektion. Die Abwehrfunktion des Komplements, insbesondere der späten Komponenten, ist in zwei Studien mit experimentellen Candidainfektionen nachgewiesen worden (112, 269). Es gilt als gesichert, daß Bestandteile von Candida-Zellen (Zymosan?) eine alternative Komplementaktivierung herbeiführen können (317). Caroline (54) fand bei Leukämiepatienten einen erhöhten Eisenspiegel und voll gesättigtes Transferrin. Diese Konstellation trägt ihres Erachtens zur größeren Anfälligkeit gegenüber Candidainfektionen bei, da die Wirkung von anti-Candida-Serumfaktoren durch das erhöhte Eisen aufgehoben wird. Schließlich berichtet Rogers (317) über die Bedeutung der Vitamine A und C, welche die Widerstandskraft gegen Candidainfektionen erhöhen.

Die erworbene (humorale und zelluläre) Immunität ist gegenüber der natürlichen Immunität bei invasiver Candidiasis offensichtlich sekundär. Die Rolle der spezifischen Antikörper ist letztlich nicht klar: unterstützen sie als Opsonine die Phagozytose (405) oder verhindern sie die erfolgreiche Abtötung (59, 86, 301)? Noch strittiger ist das Verhältnis von Candidainfektionen und T-Zell-abhängiger Immunität - nur bei der Chronisch mucocutanen Candidiasis ist deren Bedeutung gesichert (192). Bei der invasiven Form sind die Forschungsergebnisse noch sehr widersprüchlich (317, 405), einzig eine "toxische" Wirkung der Lymphokine auf Candidazellen scheint gesichert (283). Andererseits sind nach den Arbeiten von Rogers (315-317) thymuslose ("nackte") Mäuse sogar widerstandsfähiger gegen systemische Candidainfektionen als normale Mäuse. In diesem Zusammenhang konnte er einen immunsuppressiven Ef-

fekt von Candidainfektionen nachweisen, der wahrscheinlich auf einer Stimulation der T-Suppressor-Zellen beruht (317, 359). Daher bestreitet er jede Beteiligung des T-Zell-abhängigen Immunsystems an der erfolgreichen Abwehr einer invasiven Candidiasis (vgl. auch Kap. Cryptococcosis).

Klinisches Bild:

Eine invasive Candidiasis beginnt recht unterschiedlich. Sie kann akut mit hohem intermittierendem Fieber oder einer Kontinua, Schüttelfrost, Tachy-Dyspnoe, Tachycardie und Hypotonie einsetzen, aber auch subakut mit antibiotikaresistentem Fieber als einzigem Symptom bei sonst recht gutem Befinden. Manchmal ist auch nur eine Verschlechterung des Allgemeinzustands zu bemerken (234): Etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten bleiben, zumindest in der ersten Phase, fieberfrei oder haben nur leicht erhöhte Temperaturen (31, 234). In vielen Fällen ist eine bakterielle Infektion vorausgegangen und mit Antibiotika behandelt worden (31). Unter Antibiotikatherapie sind rekurrendes Fieber wie persistierendes Fieber demnach immer verdächtig auf eine Superinfektion mit Pilzen (330). Auch der Verlauf ist recht verschieden, im allgemeinen aber subakut. In Bodeys Studie (31) betrug die Dauer einer letalen disseminierten Candidiasis mit oder ohne Behandlung durchschnittlich 19 Tage. Eine Verschlechterung der Abwehrlage kann sicherlich eine schleichende Infektion aufflackern lassen oder den Verlauf beschleunigen.

Eine invasive Candidiasis im Bereich des Magen-Darm-Trakts ist bei Leukämiepatienten entsprechend dem weiteren Ausbreitungsweg eine der häufigsten Erscheinungsformen (203, 272). Eine Candida-Ösophagitis äußert sich in Schluckschmerzen und retrosternalen Schmerzen, häufig fehlt ein begleitender Mundsoor (203, 322). Bei hartnäckigen Symptomen, welche sich nicht auf orale Antimykotika bessern, trägt eine Röntgendarstellung des Ösophagus zur weiteren

Diagnostik bei. Die endgültige Diagnose kann allerdings erst durch eine Ösophagoskopie gesichert werden (42, 322, 329). Eine Candidiasis des Magens ist seltener, obgleich unter Umständen röntgenologisch sichtbar (69). Merkmale einer Candida-Enteritis sind häufige wässrige Stühle (nicht-invasive Form) oder blutige Stühle (invasive Form bei Immunsupprimierten) (61).

Eine Candida-Pneumonie entsteht im allgemeinen hämatogen, doch ist auch eine direkte Infektion durch Aspiration möglich (203, 281, 403). Entsprechend vielfältig und unspezifisch sind die röntgenologischen Bilder: Bronchopneumonische (58 %), miliare (30 %, besonders ungünstige Prognose) und rundliche Infiltrate (281). Infarzierungen sind gegenüber der Aspergillose oder Mucormykose seltener. Röntgenologische Veränderungen sind oft erst spät, im ungünstigsten Falle überhaupt nicht zu erkennen (31, 280).

Eine besondere Bedeutung kommt der Candidiasis der Niere zu (233, 234, 272). Im Rahmen einer Dissemination sind nach experimentellen Studien die Pilze in den Nierentubuli vor den zellulären Abwehrmechanismen geschützt, können sich vermehren und eine Sepsis unterhalten (233). Ein Nachweis von Candida im Urin ist also sehr ernst zu nehmen (in Abwesenheit eines Dauerkatheters) und bei Anzeichen einer Infektion unter Immunsuppression ist eine mehrfache Kontrolle der Urinkulturen unerlässlich (31, 88, 234).

Eine disseminierte Candidiasis kann nahezu alle Organe betreffen (Tab. 3). Eine Myocarditis-Endocarditis steht bei Leukämikern oft im Hintergrund. Von diagnostischer Bedeutung ist aber eine Endophthalmitis (384), und bei dem geringsten Verdacht auf eine Candidasepsis ist eine Fundoskopie angezeigt (auf weißliche Herde in der Retina). In etwa 10 bis 16 Prozent können Hauteffloreszenzen im Sinne von makulo-nodulären oder Ekthyma gangränosum-ähn-

lichen Herden Hinweise auf eine Candida-Sepsis geben und erfordern eine Hautbiopsie zur weiteren Abklärung (17, 101, 179, 306).

Tab. 3 Organbefall bei einer Candidasepsis (31, 86, 234, 272)

Gastrointestinaltrakt	47	-	100 %
Niere	40	-	84 %
Lunge	47	-	81 %
Milz	(22)	-	94 %
Leber	(11)	-	75 %
Herz	(8)	-	63 %
Gehirn	10	-	18 %
Haut	10	-	16 %
Schilddrüse			
Knochen (340)			

Diagnostik:

Eine gesicherte Diagnose ist die Crux aller Bemühungen, durch eine frühzeitige Behandlung die hohe Sterblichkeit von invasiven Mykosen zu senken. In Bodeys Studie (31) wurden nur 30 % der schweren Candidainfektionen korrekt ante mortem diagnostiziert. Notwendig dazu ist der Nachweis von Candida in lebendem Gewebe oder in einer Körperflüssigkeit, die nicht in Verbindung mit der Außenwelt steht (203). Positive Kulturen von Rachen, Stuhl und Sputum weisen oft nur auf eine Kolonisation hin, können aber als Bausteine zur Diagnose hilfreich sein (z.B. bei *C. tropicalis*, 323). Auch positive Blutkulturen müssen nicht Ausdruck einer invasiven Candidiasis sein, vor allem bei liegendem zentralen Venenkatheter (88, 146, 373, 418). Dennoch ist eine Fungämie bei immunsupprimierten Patienten

sehr ernst zu nehmen: in Youngs et al. Studie (418) hatten 77 Prozent der Patienten mit neoplastischen Erkrankungen und positiven Blutkulturen eine invasive Candidiasis und nur 23 Prozent eine benigne Candidämie. Ellis und Spivack (88) empfehlen, das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen und bei einer Verschlechterung des Zustands antimykotisch zu behandeln, während Meunier-Carpentier et al. (257) sogar dazu raten, bei jeder Fungämie unter Immunsuppression systemisch Amphotericin B zu geben. Auf alle Fälle ist nach der Entfernung eines fraglich kontaminierten Katheters eine engmaschige Überwachung mit Blut- und Urinkulturen erforderlich, im Zweifelsfall ist immer zu behandeln (8, 203). Auf der anderen Seite waren in Autopsiestudien von Patienten mit akuter Leukämie und nachgewiesener invasiver Candidiasis die Blutkulturen zuvor in 56 bis 100 Prozent negativ (31, 267, 272). Arterielle Blutkulturen sind aussagekräftiger als venöse (361). Neuerdings ist man auf der Suche nach empfindlicheren Blutkulturen, und die Ergebnisse eines "lysis-centrifugation-isolator"-Systems scheinen recht vielversprechend zu sein (125).

Andere diagnostische Möglichkeiten sind bereits oben erwähnt und sollen nur noch einmal angeführt werden: Ösophagoskopie, Hautbiopsie, Fundoskopie. Auf die Bedeutung von Urinkulturen wurde hingewiesen, das diagnostische Vorgehen bei unklaren Lungeninfiltraten wird bei der Aspergillose besprochen. Im Einzelfall muß immer das klinische Bild einschließlich der Risikofaktoren beurteilt werden. Klinischer Zustand und Verlauf sind in Abwesenheit klarer diagnostischer Daten oft die wichtigsten Kriterien für die Entscheidung, eine systemische antimykotische Therapie zu beginnen (siehe Teil V, empirische antimykotische Therapie).

Serologie:

Inzwischen gibt es eine Vielzahl serologischer Ansätze zum Nachweis einer Candidiasis (Tab. 4).

Tab. 4 Serologie der invasiven Candidiasis (i.C.)
(vorwiegend bei akuter Leukämie)

Methode	Referenz	positiv/Anzahl i.C. (Sensibilität %) Spezifität %
1) Antikörpernachweis (Auswahl):		
Agglutination (Titeranstieg)	Preisler (299)	14/23 (60) hoch
	Filice (99)	(unter 50) niedrig
	Gentry (114)	31/50 (62) --
Immundiffusion	Taschdjian (367-8) (keine Immunsuppression)	17/20 (82) --
	Preisler (299)	4/23 (17) --
	Rosner (321)	6/8 (75) --
	Kozinn (198)	65/69 (94) 85
Indirekte Häm- agglutination	Müller (270)	-- --
Gekreuzte Immun- elektrophorese	Axelsen (12, 13)	-- --
	Glew (121)	5/5 (100) --
ELISA	Greenfield (129)	11/20 (55) 97
2) Antigennachweis:		
Gas-liquid- chromatography	Miller (264)	-- --
	Kiehn (191)	15/20 (75) --
	Gold (124)	16/25 (64) --
	Gunasekaran (135)	8/11 (73) 100
ELISA	Warren (389)	-- --
	Segal (339)	7/7 (100) --
	Meckstroth (251)	7-10/10 (70-100) 91
Passive Hämagglu- tination-Inhi- bition	Meunier- Carpentier (256)	16/32 (50) 100
Radioimmunassay	Weiner (395)	5/11 (45) --
Latex-Agglutina- tion	Gentry (115)	30/33 (90) 100

Keines dieser Verfahren hat sich bis heute als genügend zuverlässig erwiesen, für sich genommen die Diagnose "invasive Candidiasis" sicher zu begründen. Sie lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: 1) Nachweis von Candida-Antikörpern und 2) Antigennachweis. Der Antikörpernachweis hat zwei entscheidende Nachteile: a) bei Immunsupprimierten fehlt oft eine ausreichende Antikörperproduktion (93, 99, 114, 321), b) es dauert zu lange (ca. 2 Wochen, 95, 367), bis verwertbare Resultate verfügbar sind (115, 321), vor allem wenn man einen signifikanten Titeranstieg fordert (95, 270, 301). Aus diesen Gründen werden heute im allgemeinen die Antigennachweise bevorzugt, zumal sie meist eine höhere Spezifität besitzen (kaum falsch positive Resultate).

Therapie:

Zwei Substanzen werden heute überwiegend in der systemischen Behandlung invasiver Candidainfektionen eingesetzt: Das Polyen-Antibiotikum Amphotericin B und Flourzytosin, ein spezifischer RNS/DNS-Synthese-Hemmer (23, 152). Durch eine Kombinationsbehandlung kann man den synergistischen Effekt beider Mittel ausnützen (252): das toxische Amphotericin B kann in Kombination niedriger dosiert werden, z.B. mit 0,3 mg/kgKG (333). Amphotericin B wird einschleichend dosiert und täglich gesteigert, beim Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen wird Hydrocortison verabreicht, eventuell auch Antihistaminika. In der Folge sollte beides dann prämediziert werden. Verschiedene Behandlungsstrategien existieren (22, 164, 166, 252, 333), die Behandlungsdauer wird allgemein mit 5 bis 12 Wochen angegeben (164, 252, 333). Eine Ketoconazol-Prophylaxe sollte wegen des Antagonismus mit Amphotericin B abgesetzt werden (364). Die Nebenwirkungen von beiden Antimykotika sind in Tabelle 5 aufgelistet (22, 252, 307, 333).

Tab. 5 Nebenwirkungen von Amphotericin B und Flourzytosin

Amphotericin B		Flourzytosin	
Schüttelfrost	} 37 %	Erbrechen	} 6 %
Fieber		Diarrhoe	
Erbrechen		Anstieg der Trans-aminasen	5 %
Hypotension	68 %	Knochenmarksdepression	5 %
Hypokaliämie			
Kreatininanstieg (dosisabhängig)			
Thrombozytopenie			
Anämie			
Hörschäden			

Dem Amphotericin B werden neuerdings auch immunstimulierende Eigenschaften zugeschrieben (230, 252). 7 bis 22 Prozent aller Candidastämme sind primär resistent gegen Flourzytosin; von Nachteil ist zudem eine erhebliche Resistenzentwicklung unter Therapie (152, 252).

2. Aspergillosis

Definition:

Eine invasive Aspergillose ist definiert durch das Einwachsen von Schimmelpilzen der Gattung Aspergillus in lebendes Gewebe (203). Sie ist daher abzugrenzen vom Aspergillom, welches sich in einer präformierten Höhle entwickelt, und von der allergischen bronchopulmunalen Aspergillose. Gleichwohl sind Übergänge zwischen den drei Krankheitseinheiten nicht selten (111, 128, 333).

Erreger:

Sämtliche Arten der Gattung Aspergillus (dimorphe Pilze)

können unter bestimmten Umständen für den Menschen pathogen werden (Tabelle 6). Am häufigsten ist *A. fumigatus* (etwa zwei Drittel der Fälle), gefolgt von *A. flavus*, *A. glaucus* und *A. niger* (203, 208).

Tab. 6 Wichtigste Erreger der Aspergillose

<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Aspergillus glaucus</i>
<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Aspergillus niger</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>
<i>Aspergillus versicolor</i>

Im Gewebe bilden sie mehr spitzwinklig verzweigte, septierte Hyphen von regelmäßigem Durchmesser. Selten sieht man typische Conidiophoren mit Ketten von Conidien (Sporen).

Epidemiologie:

Die Aspergillen finden sich ubiquitär im Boden und in der Luft (Sporen), insbesondere in feuchtem Milieu: vermodernden organischen Substanzen, Nüssen, Getreide, Taubenexkrementen, alten Belüftungssystemen, aber auch im Hausstaub, Möbeln, feuerfestem Material und in Verpackungen von Teigwaren (203, 208, 357, 377). In 1 bis 16 Prozent konnte *Aspergillus* aus dem Sputum Gesunder oder chronisch Lungenkranker isoliert werden (203, 208, 266, 287). Die Ansicht von *Aspergillus* als häufigem Labor-Kontaminanten wird nicht von allen Autoren geteilt (273) und kann nachteilige Folgen haben (siehe unten). Einige Studien berichten über Häufungen von Aspergillosen oder *Aspergillus*-Kolonisation in den Sommermonaten (185).

Eintrittspforte:

Der vorherrschende Infektionsweg einer Aspergillose ist die Inhalation von Sporen, in sehr seltenen Fällen auch einmal die Invasion der Darmmucosa (377).

Abwehrmechanismen:

Verglichen mit der Candidiasis befassen sich erheblich weniger Studien mit den Abwehrmechanismen gegen eine Aspergillose. Hier steht wohl die unspezifische zelluläre Abwehr ganz im Vordergrund (203). Nach intravenöser Injektion von Aspergillus-Sporen bei Mäusen fanden Ford et al. (104) in Leber und Milz eine schnelle Abnahme von Aspergilluskolonien, welche sie nach histologischen Untersuchungen vor allem den sporoziden Eigenschaften der polymorphkernigen Leukozyten zuschreiben. Allerdings überlebten viele *A. flavus*-Sporen in Niere und Gehirn, und eine progrediente Aspergillose führte zum Tod der Tiere. Im Gegensatz dazu konnten Lehrer und Jan (215) in vitro nicht bestätigen, daß neutrophile Granulozyten sowie ein Myeloperoxidase-Halide-H₂O₂-Gemisch phagozytierte Sporen von *A. fumigatus* abtöten, es sei denn, sie verwendeten hohe Jodkonzentrationen. Nach ihrer Ansicht können Sporen in Granulozyten längere Zeit unbeeinträchtigt überleben, um dann zu Hyphen auszuwachsen (Germination). Nach Diamond et al. (80) können sich polymorphkernige Leukozyten hingegen an Aspergillus-Hyphen anlagern und sie durch ihre oxidativen Systeme bzw. Lysozym zerstören. Erst die tierexperimentellen Studien Schaffners et al. (325, 326) brachten Licht in diese Widersprüche. Sie fanden heraus, daß zwei verschiedene Abwehrsysteme vor Aspergillusinfektionen schützen: die Alveolären Makrophagen phagozytieren die Sporen und zerstören sie, während die Neutrophilen Granulozyten sich gegen die Hyphen richten. Die sporozide Aktivität der Makrophagen hängt allerdings von deren Standort ab: peritoneale Makrophagen besitzen sie in weit ge-

ringerem Ausmaß als Lungenmakrophagen (326). Im übrigen werden Merkows et al. (255) Ergebnisse bestätigt, die ebenfalls den Lungenmakrophagen die erste Abwehrfunktion gegen die Sporen zuordnen. Das erst beschriebene Eisen- H_2O_2 -Jodid-System der Phagozyten könnte an der Abtötung der Sporen beteiligt sein, da es *in vitro* gut gegen sie wirksam ist (226).

Nach diesen Ergebnissen kristallisieren sich also zwei Hauptrisikofaktoren heraus, was gut in Einklang mit den klinischen Arbeiten steht (325, 345, 346, 416): a) Neutropenie und b) längere Corticosteroid-Therapie, welche die lysosomalen Funktionen beeinträchtigt und die Makrophagen daran hindert, die Sporen zu zerstören (255). In Gersons et al. Studie (118) war allerdings die Neutropenie das einzig signifikante Risiko.

Klinisches Bild:

Die Aspergillose der Lunge steht bei immunsupprimierten Patienten ganz im Vordergrund, und in den größeren Studien ist die Lunge in über 90 Prozent betroffen (31, 262, 416). Sie kündigt sich meist an durch hohes, antibiotikaresistentes Fieber, Husten und Tachy-Dyspnoe (416). Auswurf und physikalische Zeichen sind selten, vor allem bei Kindern (208, 343, 344, 416). Röntgenologisch findet man langsam wachsende Lungeninfiltrate unter Antibiotikatherapie. Bei größeren Lungeninfarzierungen können die typischen Zeichen eines Lungeninfarkts auftreten (Pleurasureiben, Hämoptysis). Der Verlauf ist subakut mit Infiltrationen über eine Woche oder länger (273), die Komplikation einer Lungenblutung kann jedoch ganz plötzlich zum Tode führen. Oft sind der Aspergillose andere Lungenaffektionen vorausgegangen (bakterielle Pneumonie, Candidapneumonie) oder mit ihr vergesellschaftet (31, 262, 416). Die häufigsten pathologischen Befunde mit ih-

ren zugehörigen röntgenologischen Bildern gibt Tabelle 7 wieder.

Tab. 7 Pathologie und röntgenologische Korrelate der invasiven Lungenaspergillose*

Pathologie (262, 273, 416)		Röntgen (262, 280, 281)	
"target lesions" (einzeln oder multipel)	41 %	Flecken oder Rundherde	50 %
Hämorrhagischer Lungeninfarkt	39 %	Pleuranähe keilförmige oder lobäre Konsolidierungen	18 %
Miliäre Mikroabszesse	8 %	negativ oder miliäres Bild	3 %
Aspergillom	4 %	Kaverne	12 %
Lobärpneumonie/Lobulärpneumonie	7 %	Lobäre/lobuläre Konsolidierungen	
(diffuse) Bronchopneumonie	-	Basale Konsolidierungen	17 %

* Prozentzahlen aufgrund unterschiedlicher Kollektive nicht eng korreliert.

Die Läsionen werden verursacht durch den Einbruch der Aspergillen in kleinere und größere Gefäße mit Ischämie und Nekrose. Die pathologischen und röntgenologischen Bilder sind allerdings fließend, da einige Formen ineinander übergehen können. Beispielsweise können sich aus Rundherden, den typischen "target lesions", sowie aus größeren Lungeninfarkten Kavernen entwickeln (9, 224, 229, 280, 281). Lobäre Konsolidierungen können multiplen "target lesions" oder Lungeninfarkten entsprechen (273, 280). Es sei daran erinnert, daß letztlich kein Röntgenbefund pathognomonisch ist, und selbst die "typischen" Bilder wie Kavernen eine Pilzpneumonie auch nur hoch wahrscheinlich machen. Nach Bodey (31) waren im übrigen bei Beginn der Aspergillose im Standard-Röntgenbild in 43 % keine Veränderungen zu sehen; nach Young et al. (416) waren die Röntgenbilder in

17 % der Aspergillus-Bronchopneumonien sogar noch kurz vor dem Tode unauffällig.

Eine disseminierte Aspergillose findet sich in ca. 18 bis 50 % der Fälle (31, 146, 267, 416). Sie geht fast immer von der Lunge aus. Die betroffenen Organe sind nach ihrer Häufigkeit in Tabelle 8 zusammengestellt (262, 416).

Tab. 8 Organbefall bei einer disseminierten Aspergillose

Gehirn
Gastrointestinaltrakt (v.a. Ösophagus)*
Niere
Herz (Myocard, Pericard (388))
Leber
Milz
Haut (304)
Epiglottis (40)
Knochen (366)

* Young et al. (416) hatten in ihrem Kollektiv eine hohe Rate gastrointestinalen Befalls.

Überall herrschen Infarkte, Hämorrhagie und Abszeßbildungen vor und führen zu den entsprechenden Symptomen. Besonders komplikationsreich ist die Aspergillose des Zentralnervensystems (20). Sie ist recht häufig und umfaßt Hirnabszesse, Hirnblutungen und Infarkte (20, 89, 154, 357). Nur selten ist eine forcierte Behandlung erfolgreich (154).

Vor 1975 führte eine invasive Aspergillose in der Regel immer zum Tode. Es folgten Einzelberichte von Heilungen (26, 117, 284, 285). Nur eine frühzeitige Diagnose und eine frühe systemische Therapie kann die Überlebensrate anheben (3). Sie ist jedoch in zwei amerikanischen Stu-

dien mit 11 bis 17 % immer noch sehr niedrig (3, 102).

Diagnostik:

In der Mehrzahl der Fälle sind Kulturen von verschiedenen Stellen des Körpers bei einer invasiven Aspergillose negativ (262, 416). Besonders durch Blutkulturen läßt sich *Aspergillus* in aller Regel nicht nachweisen, es sei denn als Kontaminant (416, 417). Sputumuntersuchungen, Nasenkulturen und Trachealsekrete sind noch am hilfreichsten (4, 275). Es gibt jedoch sowohl falsch negative wie falsch positive Resultate, allein durch die Tatsache, daß bis zu 17 % der Menschen ohne Aspergillose die Pilze im Sputum haben (siehe oben). Aisner et al. (4) sahen eine gute Korrelation von positiven Nasenkulturen (besonders *A. flavus*) und invasiver Aspergillose (hohe Spezifität) bei einer Sensibilität von 55 %. In anderen Studien gelang der Nachweis von *Aspergillus* aus den Nasen-, Rachen- oder Trachealsekreten nur in 25 bis 34 % der invasiven Aspergillosen (31, 275, 416). Auf der anderen Seite betrug die Spezifität in Nalesniks et al. Studie (275) 59 %, Bodey (31) hatte sogar überhaupt keine falsch positiven Kulturen. Folglich wird immer wieder betont, daß gerade bei immunsupprimierten Patienten schon eine einzige positive Kultur hochverdächtig auf eine invasive Aspergillose ist, und entweder weitere diagnostische Maßnahmen oder eine empirische antimykotische Therapie erforderlich sind (4, 203, 275).

Die diagnostischen Möglichkeiten bei unklaren Lungeninfiltraten sind in Tabelle 9 aufgelistet (3, 4, 53, 110, 130, 148, 241, 248, 266, 286, 303, 308, 403).

Tab. 9 Diagnostische Methoden bei unklaren Lungeninfiltraten

-
- 1) Sputum
 - 2) Transtracheale Aspiration
 - 3) Bronchial brushing
 - 4) Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie
 - 5) Transthorakale Nadelaspiration
 - 6) Transthorakale Nadelbiopsie
 - 7) Offene Lungenbiopsie
-

Mills und Wolfe (266) geben eine kurze Übersicht der verschiedenen Methoden bis 1980. Die invasiven Verfahren unter Ausschluß der offenen Biopsie (Nr. 3-6) haben etwa eine diagnostische Ausbeute von 35 bis 57 Prozent, während die Komplikationsrate (Blutungen, Pneumothorax) zwischen 15 und 45 Prozent liegt. Bei weitem die besten Ergebnisse erzielt die offene Lungenbiopsie (Tab. 10). Eine Diagnose kann mit ihrer Hilfe in 83 bis 100 Prozent der Fälle gestellt werden, etwas weniger oft auch eine spezifische Diagnose (53, 110, 130, 148, 248, 303, Auswahl).

Tab. 10 Ergebnisse der offenen Lungenbiopsie bei immunsupprimierten Patienten (Auswahl)

Referenz	Diagno- se (%)	Spezifische Diagnose (%)	Therapiean- derung (%)	Komplika- tionsrate (%)
Greenman et al. (130)	91	65	?	8
Gaensler et al. (110)	96	?	?	2, 3
Haverkos et al. (148)	91	87	?	48
Canham et al. (53)	95	35	29	50
Mason et al.* (248)	100	80	80	15
Prober et al.* (303)	100	76	65	11

* Studien an Kindern.

Die wichtigsten Komplikationen sind auch hier Blutungen und ein Pneumothorax. Die Angaben über die Häufigkeit variieren stark, in den meisten Studien sind die Komplikationen jedoch von geringem Ausmaß und ohne Auswirkung auf den weiteren Verlauf. (Ausnahme Canham et al. (53): Hohe Mortalität!) Darüber hinaus bleiben noch einige Fragen offen. Haverkos et al. (148) fanden keine erhöhte Überlebensrate bei den Patienten mit richtig diagnostizierter, therapierbarer Infektion gegenüber denen mit nicht-diagnostischen Biopsien. Sie plädieren für eine bessere Auswahl der Patienten, die den invasiven Verfahren zugeführt werden sollen. In den Studien mit Kindern wurde die Lungenbiopsie meist bei diffusen Infiltraten durchgeführt (248, 303). Eine Aspergillose ist jedoch oft lokal begrenzt, die meisten Rundherde sind von der Peripherie nicht zugänglich, und hämorrhagische Infarkte enthalten Pleura-nah keine Erreger (273). Dementsprechend findet man auch Mißerfolge bei Lungenaspergillosen (53).

Als letzte diagnostische Möglichkeit sei noch die Hautbiopsie erwähnt, obwohl nur 2 Prozent von Youngs Patienten eine Hautbeteiligung aufweisen (416).

Serologie:

Einen Abriß über die verschiedenen serologischen Verfahren bei invasiver Aspergillose gibt Tabelle 11. Weitere Arbeiten finden sich in der Zusammenstellung Golds (125). Auch hier können Antigen- und Antikörpernachweis unterschieden werden, wobei wieder der Antigennachweis aus den oben genannten Gründen für die Zukunft mehr verspricht (siehe Abschnitt Candidiasis).

Tab. 11 Serologie der invasiven Aspergillose (i.A.)

Methode	Referenz	positiv/Anzahl i.A. (Sensibilität %) Spezifität %
1) <u>Antikörpernachweis:</u>		
Immundiffusion	Young/Bennett (417)	0/15 (0) 0
	Schäfer et al. (324)	6-7/10 (60-70) fraglich
Passive Hämagglutination und Immundiffusion	Gold et al. (123)	18/55 (33) --
Gekreuzte Immunelektrophorese und ELISA	Wilson et al. (404)	nicht angegeben
ELISA	Weiner et al. (397)	2/6 (33) 75
2) <u>Antigennachweis:</u>		
Radioimmunoassay	Weiner (396)	4/7 (57) 100
	Andrews/Weiner (6)	(Bronchoalv.flüs.) 91
	Weiner et al. (397)	5/7 (71) 100

Therapie:

Für die Behandlung einer invasiven Aspergillose gilt grundsätzlich das für die Candidiasis Gesagte (siehe oben). Eine Kombination von Amphotericin B und Flourzytosin wird bevorzugt (333), obwohl die in vitro-Wirksamkeit von Flourzytosin gegen Aspergillus geringer ist (die minimalen Hemmkonzentrationen schwanken stark). Im Vergleich zu den Cryptococcus- und Candidainfektionen existieren zudem noch ungenügend klinische Erfahrungen (252, 333). Bei schwer neutropenischen Patienten kann man auf eine Kombination von Amphotericin B und Rifampicin ausweichen (333). Gewarnt wird vor der Anwendung von Ketoconazol (356).

3. Mucormycosis (Phycomycosis)

Definition und Erreger:

Eine invasive Mucormykose ist das Eindringen einer Art der Ordnung Mucorales in lebendes Gewebe (203). Die drei häufigsten menschenpathogenen Gattungen aus der Klasse der Zygomyzeten sind Rhizopus, Absidia und Mucor (220). Mortierella und Basidiobolus sind sehr selten (203). Als Köpfchenschimmel unterscheiden sie sich von den Aspergillen im Gewebe durch breitere, dickwandige Hyphen, oft mit wechselndem Durchmesser, stumpf- bis rechtwinkligen Verzweigungen und das Fehlen von Septen (122, 220).

Epidemiologie:

Die Mucorales sind weltweit verbreitete Schimmelpilze, die vor allem im Boden und zerfallendem organischen Material vorkommen. Auch als Brotschimmel sind sie bekannt, und man findet sie in Packungen von Teigwaren (203, 220). In der Luft lassen sich in unterschiedlicher Häufigkeit Sporen nachweisen, und wie bei der Aspergillose sind nosokomiale Infektionen denkbar. Nur vereinzelt gelingt ihre Anzucht aus dem Nasen-Rachenraum oder Sputum, der Mensch spielt als Wirtsorganismus kaum eine Rolle (203).

Eintrittspforte:

Leukämiepatienten infizieren sich hauptsächlich exogen durch die Inhalation von Sporen, die Lunge ist das erstbetroffene Organ. Rhinocerebrale Infektionen, wie sie bei Diabetikern mit Azidose auftreten, sind die Ausnahme (203). Infektionen über den Gastrointestinaltrakt sind bei Leukämie selten und in erster Linie bei chronischer Unterernährung zu finden (Kwashiorkor) (203, 220).

Abwehrmechanismen:

Die Abwehrmechanismen gegen die Mucorales sind noch mangelhaft erforscht. Die existierenden Arbeiten konzentrieren sich wie bei der Aspergillose auf die neutrophilen Granulozyten und die (alveolären) Makrophagen. Die T-Zell-abhängige Immunität scheint ebenfalls kaum von Bedeutung zu sein (220). Nach Diamond et al. (80) lagern sich Neutrophile an die Hyphen von Rhizopus an, degranulieren und zerstören sie durch oxidative Mechanismen. Auch ein hitzestabiler Serumfaktor konnte das Wachstum von Rhizopus unterdrücken (203, 220). Wie die Germination (Auswachsen von Hyphen) in der Lunge verhindert wird, ist noch weitgehend unklar. Allerdings spricht vieles dafür, daß sich die Abwehrmechanismen gegen Aspergillus und die Mucorales gleichen und sich die Ergebnisse Schaffners et al. (325, 326) auch auf die Mucormykosen anwenden lassen.

Klinisches Bild:

Nach dem Infektionsweg lassen sich drei Gruppen von Mucormykosen unterscheiden: die pulmonale, die rhinocerebrale und die gastrointestinale Form (122). Auch primär kutane und subkutane Infektionen sind beschrieben bei der Verwendung von kontaminierten Schutzfolien und anderem Verbandsmaterial (220). Am längsten ist die rhinocerebrale Form bei ketoazidotischem Diabetes mellitus bekannt, bei welcher die Mucorales über die Nasennebenhöhlen per continuitatem das Gehirn befallen. Bei Leukämiepatienten steht jedoch die pulmonale Mucormykose ganz im Vordergrund (261). Das Bild gleicht im allgemeinen der Aspergillose. Fieber und progressive Lungeninfiltrate unter antibiotischer Therapie sind die häufigsten klinischen Symptome (261). Die Mucorales haben eine ausgesprochene Affinität zu Blutgefäßen und rufen Thrombosen mit kleineren bzw. größeren Infarkten hervor (122, 220, 261). Eine Hämatoptysis als Komplikation kann daher fatal sein (220). Die häufigsten

röntgenologischen Zeichen sind fleckige oder noduläre Infiltrate, Kavernenbildung und gelegentlich Konsolidierungen mit Pleuraergüssen (203, 220, 261). Der Verlauf ist gegenüber der Aspergillose eher beschleunigt und führt in den meisten Fällen innerhalb weniger Wochen zum Tode (203). Eine hämatogene Dissemination trat in Meyers et al. Studie (261) in 10 von 21 Fällen pulmonaler Mucormykose auf und erfolgte ins Gehirn, die Milz, Niere, Leber, das Pankreas und die Haut. Im Gehirn waren multiple Infarkte oder Abszesse festzustellen, an der Haut sahen sie Ecthyma gangränosum-ähnliche Effloreszenzen (220). Die Prognose ist sehr schlecht: Lehrer et al. (220) berichten nur von 13 Fällen erfolgreich behandelter pulmonaler Mucormykosen bis 1980. Von entscheidender Bedeutung ist die Kontrolle der Grunderkrankung (203, 220).

Diagnostik:

Eine korrekte Diagnose ist ante mortem nur sehr schwer zu stellen. Die üblichen kulturellen Verfahren versagen mit ganz wenigen Ausnahmen (203). Zum Nachweis einer pulmonalen Mucormykose ist man also ganz auf die oben beschriebenen invasiven Methoden angewiesen. In den seltenen Fällen einer Aussaat in die Haut hilft unter Umständen eine Hautbiopsie weiter.

Serologie:

Bis heute ist kein auch nur annähernd zuverlässiger Test verfügbar, die Ansätze sind weit weniger zahlreich als bei der Candidiasis oder der Aspergillose. Sie orientieren sich auch ganz an der Serologie dieser beiden häufigeren Mykosen (220). Wieder wird dem Nachweis von Antigenen der Vorzug gegeben. Neuere Methoden wie der Nachweis mittels monoklonaler Antikörper werden erarbeitet (220).

Therapie:

Gegenwärtig ist das einzige zuverlässig wirksame Mittel bei einer Mucormykose Amphotericin B (220). Flourzytosin ist gegen die Mucorales wenig wirksam (22, 220). Über eine Kombinationstherapie liegen noch zu wenige Erfahrungen vor, und diese sind eher enttäuschend. Bei nachgewiesener Infektion ist daher vorerst eine Monotherapie vorzuziehen (220). Im übrigen gelten die Ausführungen unter dem Kapitel Candidiasis.

4. Cryptococcosis

Definition und Erreger:

Eine Cryptococcosis entsteht durch das Eindringen einer Cryptococcus-Spezies in lebendes Gewebe (203). Mit seltenen Ausnahmen wird sie durch Cryptococcus neoformans verursacht, einem anamorphen, hefeartigen Pilz (166). Von den Serotypen A-D kommen in Europa nur die Typen A und D vor. Cryptococcus neoformans ist in menschlichem Gewebe gewöhnlich mit einer Schleimkapsel versehen, und diese Erscheinungsform wird mit seiner Pathogenität in Verbindung gebracht (166). In der Außenwelt und vermutlich auch im Gewebe existiert eine kapsellose Form (46). Schließlich gibt es eine perfekte Form, Filobasidiella neoformans, die Staib (357) auch mit Hilfe löslicher Substanzen des Vogelkots nachweisen konnte. Die Erscheinungsform dieses Pilzes ist also milieuabhängig.

Epidemiologie:

Das Hauptreservoir für C. neoformans ist der Vogelkot, insbesondere die Exkremente von Tauben, wo er, vor Sonne und Austrocknung geschützt, bis zu zwei Jahre überleben kann (166). Weiter konnte der Pilz aus dem Boden, der

Milch und Fruchtsäften, selten auch einmal aus den Interdigitalräumen des Menschen isoliert werden (166, 203). Dennoch scheint es eine Übertragung von Mensch zu Mensch nicht zu geben (166, 203). Vor der Pubertät ist eine Cryptococcose selten, die weiße Rasse wird eher betroffen, und Männer erkranken im Vergleich zu Frauen dreimal häufiger (166).

Eintrittspforte:

Nach einhelliger Meinung werden die allermeisten Cryptococcuseinfektionen durch die Inhalation pilzhaltiger Partikel erworben (52, 166, 203, 348). Nicht immer entwickelt sich allerdings eine Pneumonie. Die Läsionen können sehr klein sein und asymptomatisch bleiben oder sich bereits gebessert haben, wenn eine Meningitis auftritt (52, 203, 348). Es ist sogar möglich, daß die Cryptococci über lange Zeit im Lungengewebe asymptomatisch überleben, erst bei einer Schädigung der Abwehrmechanismen (z.B. im Rahmen einer neoplastischen Erkrankung) aktiviert werden und zu einer fortschreitenden Infektion führen (46, 203). Als weitere Eintrittspforten werden diskutiert: Tonsillen, Hautläsionen, Gastrointestinaltrakt (bei geschädigter Mucosa) (348).

Abwehrmechanismen:

Die Häufung der Cryptococcose bei Patienten mit Morbus Hodgkin ist lange bekannt (64). Da der M. Hodgkin vorwiegend das T-Zell-abhängige Immunsystem beeinträchtigt, liegt der Schluß nahe, daß dieses System in der Abwehr von Cryptococcuseinfektionen eine entscheidende Rolle spielt. Tatsächlich konnten Diamond und Bennett (78) eine verminderte Lymphozytentransformation auf Cryptococcus-Antigene bei Patienten mit erfolgreich behandelter Cryptococcose auch ohne prädisponierende Erkrankung nachweisen.

Auch andere Arbeiten stützten die Ansicht von der Bedeutung des spezifischen zellulären Immunsystems (150, 203). Ähnlich wie bei der disseminierten Candidiasis sind die Forschungen zur Rolle der aktivierten Makrophagen jedoch widersprüchlich (203), und es bleibt zu klären, ob die Suppression des T-Zell-abhängigen Immunsystems Ursache oder Folge einer Cryptococcusinfektion ist (vgl. 359).

Neutrophile Granulozyten und Monozyten können Cryptococcen phagozytieren und mit Hilfe von Peroxid und Myeloperoxidase zerstören (76). Die Phagozytoserate hängt von der Größe der Kapsel ab (46, 76). Zur Seite steht dabei das alternative Komplementsystem, welches durch Opsonierung die nachfolgende Phagozytose fördert (77). Auch scheint nicht immer eine Phagozytose zur erfolgreichen Abwehr bekapselter Cryptococcen notwendig zu sein (Arbeiten in 203). Nach Bulmer und Tacker (46) sind es auch vorwiegend neutrophile Granulozyten, welche die Keime bei einer pulmonalen Infektion abtöten. In den Alveolären Makrophagen können sie dagegen überleben und bei Änderungen des Wirt-Parasit-Verhältnisses zum Ausgangspunkt einer disseminierten Infektion werden.

Klinisches Bild:

Die Cryptococcose der Lunge nimmt die unterschiedlichsten Formen an. Neben kleinsten Läsionen, die röntgenologisch unentdeckt bleiben, kommen noduläre Infiltrate vor, oft auf einen Lungenlappen begrenzt, mit Bevorzugung der Unterlappen (52, 166, 203). Der Verlauf ist meist subakut, spontane Remissionen sind nicht selten (52, 203). Campbell (52) beschreibt 16 Kavernenbildungen unter 101 Fällen.

Klinische Symptome bestehen aus Husten und Brustschmerzen, Auswurf ist seltener, Hämoptysis die Ausnahme. Das Fieber ist eher niedrig oder fehlt ganz (52). Die wich-

tigste Komplikation ist die Aussaat in die Meningen, welche durch frühzeitige Amphotericin B-Therapie verhindert werden kann (52).

Am bedeutendsten ist die Cryptococcose des Zentralnervensystems, sie gilt als "Archetyp der chronischen Meningitis" (166). Ihr Beginn kann dennoch akut oder schleichend sein und läßt sich klinisch nicht von anderen Erkrankungen des ZNS unterscheiden (203). Die Meningitis äußert sich in Kopfschmerzen, Fieber, Verwirrungszuständen oder Bewußtseinstrübungen. Hirnnervenlähmungen oder Kleinhirnzeichen können hinzutreten (166, 203). Oft sind die Symptome langsam progredient oder rezidivieren. Sie beruhen auf einem erhöhten Hirndruck (166). Der Verlauf ist wie der Beginn variabel: von zwei Wochen bis zu einem Jahr (203). Inwieweit eine Cryptococcose des ZNS durch Immunsuppression begünstigt oder im Verlauf beeinflußt wird, ist aus den meisten Studien nicht ersichtlich (203). Kaplan et al. (183) fanden allerdings bei vielen Patienten mit neoplastischen Erkrankungen und Cryptococcose eine absolute Lymphopenie.

Eine Dissemination in fast alle Organe kann vorkommen (228). Die Haut wird in etwa 10 bis 15 Prozent befallen in Form von Papeln, Pusteln oder Abszessen, vor allem im Gesicht und am behaarten Kopf (166).

Diagnostik:

Kulturen von Blut, Urin, Sputum, Stuhl und Hautläsionen tragen zur Diagnose bei (79, 166, 203). Bei den Sputumkulturen sind falsch positive Befunde beschrieben (203). In mindestens 50 Prozent der Fälle mit Meningitis können in einem Tuschepräparat oder Nigrosinpräparat die Cryptococcen an ihrem großen Hof (Schleimkapsel) erkannt werden (166). Liquorkulturen sind in bis zu 50 Prozent negativ, müssen öfters wiederholt und bis zu einem Monat bebrütet

werden (203, 224). Die Empfindlichkeit beider Methoden steigt, wenn man den Liquor vorher zentrifugiert (166). Schließlich kann ein craniales Computertomogramm intrazerebrale Läsionen oder einen Hydrozephalus aufdecken (166).

Serologie:

Die Cryptococcose ist die einzige opportunistische Mykose, bei der eine zuverlässige serologische Diagnose möglich ist. Im Latex-Agglutinationstest, der bereits vor über 20 Jahren entwickelt wurde, existiert eine hoch sensible Methode, Cryptococcen-Antigene in Serum und Liquor nachzuweisen (29). Wenn man die falsch-positiven Ergebnisse ausschaltet, die durch unspezifische Reaktionen mit dem Rheumafaktor zustande kommen, hat der Test bei einer Sensibilität von über 90 Prozent auch eine genügend hohe Spezifität (203). Er genügt somit den normalen Anforderungen, und nur bei Unklarheiten kann zusätzlich ein Komplement-fixationstest auf Antigen mit hoher Spezifität herangezogen werden (Literatur in 203).

Therapie:

Die Cryptococcose ist eine typische Indikation für die Kombinationstherapie mit Amphotericin B und Flourzytosin. Für die Cryptococcenmeningitis existieren auch klinische Studien, die den Erfolg der Kombinationstherapie aufgrund additiver bzw. synergistischer Wirkmechanismen belegen (Literatur in 203, 333). Der Latex-Agglutinationstest kann als Therapiekontrolle eingesetzt werden (203). Auch eine pulmonale Cryptococcose muß systemisch behandelt werden, da auf diese Weise eine nachfolgende Meningitis verhindert werden kann (52). Zur Dosierung und Nebenwirkungen von Amphotericin B und Flourzytosin siehe die Ausführungen im Kapitel "Candidiasis".

III INVASIVE MYKOSEN UND/ODER SYSTEMISCHE ANTIMYKOTISCHE THERAPIE BEI KINDERN MIT AKUTER LEUKÄMIE

A TABELLARISCHE ÜBERSICHT

Im Zeitraum von Dezember 1979 bis Juni 1984 wurden alle Kinder, die wegen einer akuten Leukämie in der Universitäts-Kinderklinik München behandelt wurden, in die Studie aufgenommen. 74 Fälle wurden ausgewertet (Tab. 12).

Tab. 12 Ausgewertete Kinder mit akuter Leukämie zwischen Dezember 1979 und Juni 1984

Diagnose	Protokoll	Anzahl	Bemerkungen
ALL/AUL	ALL 77-02	60	
ALL	ALL 77-01	9	Rezidive
ALL	andere	2	Rezidive
AML	BFM 83/COAP	3	
gesamt		74	

ALL = akute lymphoblastische Leukämie

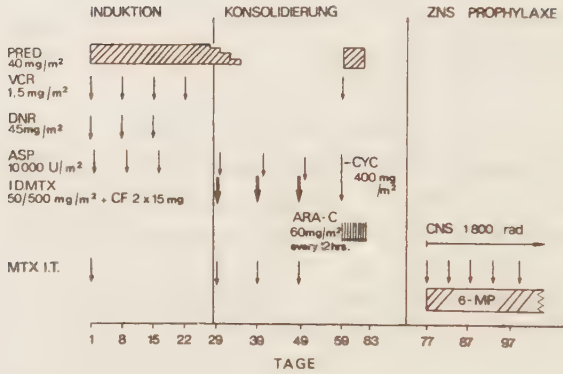
AUL = akute undifferenzierte Leukämie

AML = akute myeloische Leukämie

Abbildung 1 gibt das Protokoll der Studie ALL 77-02 wieder, die ebenfalls seit Dezember 1979 läuft.

Tabelle 13 enthält alle Kinder, die im genannten Zeitraum an einer nachgewiesenen invasiven Mykose erkrankten und/oder aufgrund des Verdachts einer invasiven Mykose systemisch Amphotericin B und Flourzytosin erhielten.

THERAPIE A (STANDARD - RISK)



THERAPIE B (HIGH-RISK)

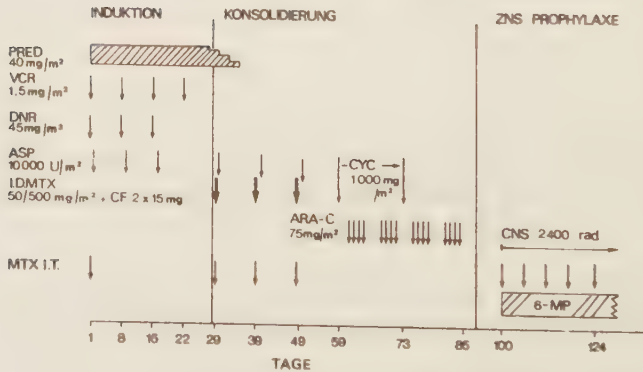


Abb. 1 Protokoll ALL 77-02

PRED = Prednison, VCR = Vincristin, DNR = Daunorubicin, ASP = Asparaginase, I.D.MTX = hoch dosiert Methotrexat, CF = Citrovorum-Faktor, MTX = Methotrexat, CYC = Cyclophosphamid, ARA-C = Cytosin-Arabinosid, 6-MP = 6-Mercaptopurin, I.T. = intrathekal, Konsolidierung = Intensivphase.

Tab. 13 Patientencharakteristik der Kinder mit invasiven Mykosen und/oder systemischen Antimykotika

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Protokoll	Komplikation	Therapiephase	Diagnose/Symptome
<u>A. Nachgewiesene invasive Mykosen (6 Fälle)</u>								
1	M.S.	13 J.	männl.	ALL	77-02	Aspergillose*	Rezidiv	Autopsie
2	J.K.	5 J.	weibl.	ALL	77-02	Aspergillose*	Rezidiv	Autopsie
3	A.R.	4 J.	weibl.	ALL	77-01	Aspergillose*	Dauerbehandlung (aplast. Krise)	Autopsie
4	S.D.	5 J.	weibl.	ALL	77-01	Candida-Sepsis*	KMT	Autopsie
5	S.L.	7 J.	weibl.	ALL	77-02	Candida-Sepsis*	Induktion	Autopsie
6	M.L.	17 J.	männl.	ALL	(COAP)	Candida-Pneumonie	Induktion	C. tropicalis im Pleurapunktat
<u>B. Wahrscheinliche invasive Mykosen (8 Fälle)</u>								
7	M.W.	2 J.	männl.	ALL	77-02	V.a. Pilzpneumonie	Induktion	Kavernen
8	A.B.	9 J.	männl.	ALL	77-02	V.a. Pilzpneumonie	Intensivphase	Kaverne?
9	B.R.	5 J.	weibl.	ALL	77-02	V.a. Pilzpneumonie	Induktion	Kavernen
10	M.R.	9 J.	männl.	ALL	77-02	V.a. Pilzpneumonie	Rezidiv	Fieber/Infiltrate unter AB
11	S.R.	13 J.	weibl.	AML	BFM 83	V.a. Candida-Sepsis*	Induktion	Schluckschmerzen/ Infiltrate unter AB
12	S.G.	11 J.	männl.	AUL	77-02	V.a. invasive Can- didiasis	Rezidiv	Retrosternales Bren- nen/Fieber unter AB
13	M.N.	2 J.	männl.	ALL	77-02	V.a. invasive Mykose	Induktion	Fieber unter AB, Soor
14	M.N.	18 J.	weibl.	ALL	("Pinkel")	V.a. Candida-Öso- phagitis	Rezidiv	Retrosternale Schmer- zen, Mundsoor

Tab. 13 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Protokoll	Komplikation	Therapiephase	Diagnose/Symptome
<u>C. Unwahrscheinliche invasive Mykosen (6 Fälle)</u>								
15	R.K.	3 J.	weibl.	ALL	ALL 77-02	Pilzpneumonie?	Induktion	Rundherd, Candida- kolonisation
16	A.T.	2 J.	männl.	ALL	ALL 77-02	Allgemeininfection*	Induktion	Fieber/Infiltrate unter AB
17	H.K.	11 J.	männl.	AUL	ALL 77-02	Fieber unter AB	Induktion	---
18	U.H.	3 J.	männl.	ALL	ALL 77-02	Fieber unter AB	Induktion	---
19	R.L.	4 Mon.	weibl.	AML	COAP	Fieber unter AB	Induktion	Obstruktive Bronchitis
20	D.H.	10 J.	männl.	ALL	ALL 77-01	Fieber unter AB	KMT	Graft v. host- Reaktion*

Erläuterungen:

Induktion : Engere Induktionsphase, d.h. erster Monat der ALL-Protokolle

Rezidiv : sämtlich Knochenmarksrezidive

KMT : Knochenmarkstransplantation

AB : (multiple) Antibiotika

* : An der Komplikation gestorben

ad A:

Gesichert wurde die Pilzinfektion entweder durch den Nachweis einer Gewebsinvasion in der Autopsie (5 Fälle) oder (im Fall 6) durch den Nachweis von *Candida tropicalis* im Pleurapunktat (aus einer sonst sterilen Körperhöhle).

ad B + C:

Als Kriterien der Wahrscheinlichkeit gelten:

- 1) mehrfach positive Pilzkulturen von einer (bei *Aspergillus*) oder mehreren Stellen des Körpers bei Leukopenie: Sputum, Urin, Mundhöhle, Stuhl. (Die Blutkulturen waren alle negativ.)
- 2) Klinisch retrosternale Schmerzen
- 3) Hochverdächtige Röntgenbefunde (Kavernen) bzw. Auftritt von neuen Infiltraten im Röntgen-Thoraxbild unter Antibiotikatherapie, die mit einer Pilzpneumonie vereinbar sind (siehe Teil II dieser Arbeit).
- 4) Ansprechen auf systemische Antimykotika: Fieberabfall und/oder Rückgang von Lungeninfiltraten.

Mindestens zwei dieser Kriterien müssen erfüllt sein, um eine invasive Mykose wahrscheinlich zu machen. Selbstverständlich können durch diese Kriterien die bekannten diagnostischen Schwierigkeiten nicht aus dem Wege geräumt werden. Neben beinahe eindeutigen Fällen (Fall 7, 8, 14, 18, 19) gibt es Grenzfälle (Fall 12, 13, 15), bei denen die Zuordnung zur entsprechenden Gruppe etwas willkürlich erscheint. Auch fehlte oft eine genügende Anzahl von Überwachungskulturen, die bei einer Reihe von Mykosen von Nutzen sein können (siehe Teil II und V). Durch die Einbeziehung des Therapieerfolgs ist retrospektiv dennoch eine kritische Neubewertung der Fälle möglich. Immerhin erfüllten alle vier nachgewiesenen Infektionen, die systemisch antimykotisch behandelt wurden, die angegebenen Kriterien.

Die Häufigkeit invasiver Mykosen hat im Vergleich zur früheren Studie ALL 77-01 (1976-79) in der Münchener Universitäts-Kinderklinik eindeutig zugenommen (Tab. 14).

Tab. 14 Häufigkeit invasiver Mykosen bei akuten Leukämien an der Universitäts-Kinderklinik München

Zeitraum	invasive Mykosen	Anzahl/Leukämiefälle	%
Dez. 79 - Juni 84	nachgewiesen	6/74	8
	nachgewiesen + wahrscheinl.	14/74	19
	syst. antimyk. Behandlung	18/74	24
1976 - Dez. 79	nachgewiesen	1/24	4
	syst. antimyk. Behandlung	0/24	0

Der Zeitpunkt des Beginns der (vermuteten) Mykose oder der antimykotischen Behandlung ist noch einmal in Tabelle 15 zusammengefaßt. In der besonders gefährdeten Induktionsphase wurde großzügiger antimykotisch behandelt (5 unwahrscheinliche Mykosen).

Tab. 15 Zeitpunkt der (vermuteten) invasiven Mykose

Phase	Anzahl (davon tödlich)	unwahrscheinliche Mykosen
Induktionsphase	11 (1)	5
Rezidivtherapie (Reinduktion)	5 (2)	-
Knochenmarkstransplantation	2 (1)	1
Intensivphase	1 (-)	-
Dauerbehandlung (aplastische Krise)	1 (1)	-
gesamt	20 (5)	6

Symptomatik, Diagnostik und Prophylaxe, nach den Kollektiven A bis C aufgeschlüsselt, sind in den Tabellen 16 bis 21 enthalten.

Tab. 16 Symptome der Kinder mit nachgewiesenen (A), wahrscheinlichen (B) und unwahrscheinlichen (C) invasiven Mykosen

Symptome	Kollektive (Fallzahl)			gesamt	(%)
	A (6)	B (8)	C (6)		
Fieber unter AB (persistierend)	4	5	5	20	(100)
Fieber unter AB (rezidivierend)	2	3	1		
- davon leichtes Fieber	1	2	-	3	(15)
- davon unter AB + AM	-	2	-	2	(10)
Husten	5	5	3	13	(65)
Dyspnoe/Ateminsuffizienz	5	1	3	9	(45)
Physikalische Zeichen (RGs)	1	5	2	8	(40)
Auswurf	2	1	1	4	(20)
Retrosternale Schmerzen	-	4	-	4	(20)
Hepatomegalie	1	-	2	3	(15)
Kopfschmerzen/Nackensteife	1	-	-	1	(5)
verdächtige Exantheme	1	-	2	3	(15)
Stomatitis/Mundsoor	3	5	2	10	(50)

AB = Antibiotika; AM = systemische Antimykotika.

Tab. 17 Röntgenologische Befunde der Kollektive A bis C

Röntgenbefund	Kollektive (Fallzahl)		
	A (4)* Aspergillose/Candidiasis	B (8)	C (6)
Rundherde	0/1	3	1
Kavernen	-/-	3	-
Bronchopneumonie	1/0	2	1
Peribronchitis	-/-	-	2
Miliare Infiltrate	0/1	-	1
Lobuläre/lobäre Infiltrate	1/0	1	-
Erguß	0/1	1	-
keine Veränderung	-/-	1	1
Doppeltes Bild	0/1	3	-

* Bei 1 Aspergillose und 1 Candida-Sepsis kein Röntgenbild vorhanden.

Tab. 18 Kulturelle Befunde der Kollektive A bis C

Kultur	A Aspergillose Candidiasis		B*	C*
	Aspergillus pos/gesamt	Candida pos/gesamt	Candida pos/gesamt	Candida pos/gesamt
Sputum/Trachealsekret	2/2	1/1	0/0	2/3
Stuhl	0/3	2/3	3/5	1/4
Mundhöhle	0/0	2/3	1/2	0/0
Urin	0/0	1/2	0/2	1/2
Blut	-	-	-	-
Patientenanzahl	3	3	8	6

* In den Kollektiven B und C keine positiven Aspergillus-Kulturen

Tab. 19 Orale Pilzprophylaxe und Mundsoor in den Kollektiven A bis C*

Prophylaxe	Anzahl			Soor	(%)
	A	B	C		
Amphotericin B + Ketoconazol	1	4	3	3	(37,5)
Nystatin (800 000-3 Mill. E)	2	2	0	3	(75)
Amphotericin B (800 mg - 2,4 g)	1	1	1	1	(33)
Ketoconazol (200 mg)	1	0	1	1	(50)
Nystatin + Ketaconazol	0	1	1	1	(50)
Nystatin + Amphotericin B	1	0	0	1	(100)
gesamt	6	8	6	10	(50)

* Die meisten Kinder erhielten als allgemeine Infektionsprophylaxe Colistin und TMP-SMZ. Sie wurden in üblichen Krankenzimmern behandelt und nicht isoliert, nur zur Knochenmarkstransplantation in eine laminar-air-flow-Einheit eingeschleust und "selektiv" dekontaminiert.

Tab. 20 Serologie

Erkrankung	Fall	Methode : Ergebnis
Aspergillose	2	ELISA-IgG: pos, ELISA-IgM: neg Gegenstromelektrophorese: neg
Candidiasis	6	Hämagglutination: neg
V.a. Pilzpneumonie	10	Immudiffusion (Candida): pos
V.a. Pilzpneumonie	7,8	Immudiffusion (Cand/Asperg): neg
Allgemeininfektion	15	ELISA, Gegenstromelektrophorese, Immunfluoreszenz und Hämagglutination (Cand/Asperg): neg

Tab. 21 Invasive diagnostische Maßnahmen

Methode	Fall	Ergebnis
Bronchoskopie/Biopsie	2	positiv
Transthorakale Lungenpunktion	7	negativ

Die Dauer der Leukopenie lag im Durchschnitt mit über 3 Wochen etwas höher als bei den Kindern ohne mykotische Komplikationen (siehe Teil IV) (Tab. 22).

Tab. 22 Durchschnittliche Dauer der Leukopenie unter 1000/mm³ mit Grenzwerten*

Kollektiv	Tage Leukopenie	(Bereich)
A	23,5	(13-33)
B	28	(14-55)
C	20	(12-31)

* Eine gewisse Verlegenheit entstand durch die häufig fehlenden Differentialblutbilder bei Leukozytenzahlen unter 1000/mm³. Ohne genaue Kenntnis des Anteils der Granulozyten ist die Dauer der Neutropenie oft nur schwer einzuschätzen. Für eine signifikante Neutropenie unter 500/mm³ (32) erscheint der angegebene Wert unter 1000 Gesamtleukozyten jedoch brauchbar zu sein, da bei der Behandlung einer ALL der Anteil der Granulozyten meist erst nach der Erholung der Myelopoese über 50 % ansteigt.

Das Verhältnis des Behandlungserfolgs zu den Leukozytenzahlen zeigt Tabelle 23.

Tab. 23 Entfieberung und Leukozytenzahl unter systemischer antimykotischer Therapie

Ergebnis	Kollektive (Fallzahl)			gesamt (20)
	A	B	C	
a) <u>Leukopenie:</u>				
Entfieberung	1	4	3	8
keine Entfieberung	3*	2	1	6
b) <u>Normale Leukozytenzahl:</u>				
Entfieberung	-	2	2	4
keine Entfieberung	2	-	-	2
gesamt	6*	8	6	20

* davon 2 Kinder (Fall 1 und 4) ohne systemische antimykotische Behandlung gestorben.

18 Kinder erhielten Amphotericin B (0,3 - 0,5 mg pro kg Körpergewicht und Tag) in Kombination mit Flourzytosin (150 mg pro kgKG und Tag). Zwei starben an einer invasiven Mykose ohne spezifische Therapie. Die Behandlungsdauer rangierte von 3 Tagen bis zu 35 Tagen, die durchschnittlich verabreichte Menge Amphotericin B betrug 142 mg (8 - 360 mg). Tabelle 24 enthält die Nebenwirkungen dieser systemischen antimykotischen Therapie.

Tab. 24 Nebenwirkungen von Amphotericin B (A) und Flourzytosin

	Anzahl	Prozent	Antimykotikum
Schüttelfrost (+ Fieber)	5	28	A
davon Schüttelfrost trotz Cortison	1	6	A
Hypokaliämie	3 (-4)	17	A
Kreatininanstieg	-	-	
Anstieg der Transaminasen	-	-	
Thrombo/Leukopenie	?	?	
allergische Hautausschläge	-	-	
Behandelte Kinder	18	100	
davon <u>ohne</u> Nebenwirkungen	/ 11	61	

B FALLBEISPIELE

Fall 2: Aspergillose der Lunge (Abb. 2):

5jähriges Mädchen mit prä-T-ALL. Diagnose im Februar 1980 und Behandlung nach dem Protokoll ALL 77-02. Im Oktober 82 Therapieende nach anhaltender Remission. Im Februar 83 Knochenmarksrezidiv. Reinduktion mit Vincristin, Prednison, Adriablastin und Asparaginase. Soor-Prophylaxe mit Keto-

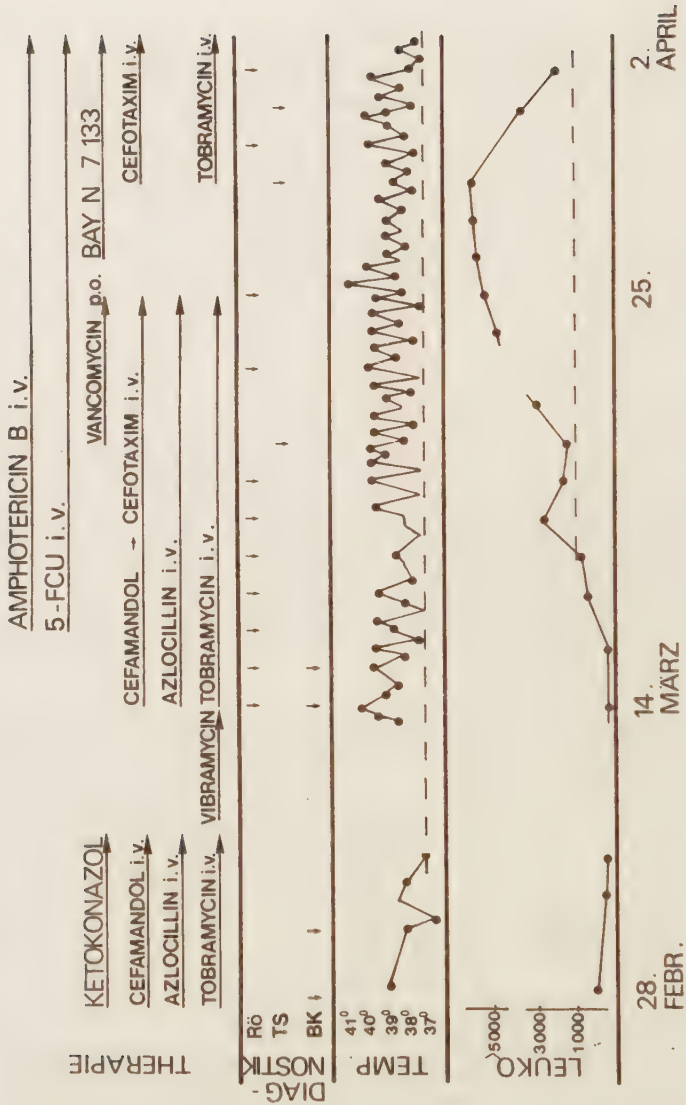


Abb. 2 Aspergillose der Lunge (Fall 2)

conazol. Nach einer Woche hohes Fieber unter Leukopenie, das auf antibiotische Behandlung mit Azlocillin, Cefamandol und Tobramycin prompt anspricht. 5 Tage nach Beendigung der Therapie erneut hohes Fieber, Husten und starke Schmerzen im Schulter- und Nackenbereich. Diesmal kein Fieberabfall unter den gleichen Antibiotika. Weiter Leukopenie unter $1000/\text{mm}^3$ mit Extremwerten unter 300 (insgesamt 18 Tage). Nach drei Tagen antibiotika-resistenten Fiebers zusätzlich systemische Therapie mit Amphotericin B und Flourzytosin. Im Röntgen-Thoraxbild segmentale Pneumonie im Lingulabereich. Am folgenden Tag erstmals kultureller Nachweis von Aspergillus im Rachensekret. 9 Tage später ELISA-Test auf Aspergillus-IgG-Antikörper positiv (IgM negativ!). In den ersten Tagen mehrmals akute Atemnot mit Stridor, welche beim zweiten Auftreten eine Intubation und maschinelle Beatmung erfordert. Im Thoraxbild nun Konsolidierung des gesamten linken Oberlappens, Pleuraerguß links und Verdrängung des Herzens nach rechts. Im Trachealsekret mehrmals Aspergillus anzüchtbar. 12 Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie bronchoskopisch Obstruktion des linken Hauptbronchus durch nekrotisches Gewebe, das entfernt wird und reichlich Aspergillus-Hyphen enthält. In der Folge Tubusspülungen und Aerosolbehandlung mit Amphotericin B. Beginnende Kavernisierung links.

Bereits drei Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie Anstieg der Leukozyten, mit Granulozytenwerten über $1500/\text{mm}^3$ während der letzten beiden Wochen. Thrombozyten bei 60 000 (eine Remission wurde nicht durch Knochenmarkspunktion gesichert). Trotz der Behandlung (ergänzt durch das Imidazol-Präparat BAY-N-7133) kontinuierliche Verschlechterung des Zustands und Tod Anfang April nach einer massiven Lungenblutung im Herz-Kreislauf-Versagen. Thrombo 68 000. Im Sektionsbefund große Kaverne im basalen linken Oberlappen (Durchmesser 6 cm), Arrosionen ei-

nes Pulmonalarterienastes. Kleinere Kaverne im rechten Unterlappen. Fibrinös-eitrige Pleuritis und Pericarditis. Im Lungengewebe Aspergillus nachweisbar, andere Organe pilzfrei.

Beurteilung:

Alle in Teil II diskutierten prädisponierenden Faktoren waren vorhanden: Chemotherapie-induzierte Neutropenie über 3 Wochen, antibiotische Behandlung einer vorausgegangenen bakteriellen Pneumonie, Cortison. Die Ketoconazol-Prophylaxe war wirkungslos. Trotz frühzeitiger Behandlung war der Verlauf foudroyant, die beginnende Erholung der Myelopoese konnte ihn nicht mehr beeinflussen, höchstens im Sinne der Kavernisierung (gegenüber einer Dissemination); es waren die Granulozytenwerte in den letzten beiden Wochen annähernd normal! Nebenwirkungen der Antimykotika traten nicht auf.

Fall 5: Candida-Sepsis (Abb. 3):

7jähriges Mädchen mit c-ALL ohne Risikofaktoren. Ab dem 10. Oktober 1981 Remissionsinduktion nach dem Protokoll ALL 77-02. Soor-Prophylaxe mit Nystatin (täglich 750 000 Einheiten). 10 Tage nach Induktionsbeginn fieberhafter Durchfall, kein Nachweis von Candida im Stuhl. Vorübergehend mäßiger Candidabefall der Mundschleimhaut. Wegen anhaltender Durchfälle parenterale Ernährung über einen zentralen Venenkatheter. Prolongierte Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ über drei Wochen. Metronidazol und Vancomycin aufgrund des Verdachts auf eine pseudomembranöse Colitis durch *C. difficile*, hochdosiert TMP-SMZ wegen eines interstitiellen Musters im Röntgen-Thoraxbild. Am 3.11. Nachweis von Candida in der Urinkultur (1000 Keime), in der Blutkultur *Streptococcus viridans*, der nach Austestung mit Cefotaxim behandelt wird. Weiter Fieber bis 39 Grad und grobfleckiges bis papulöses Exanthem. Zusätzliche

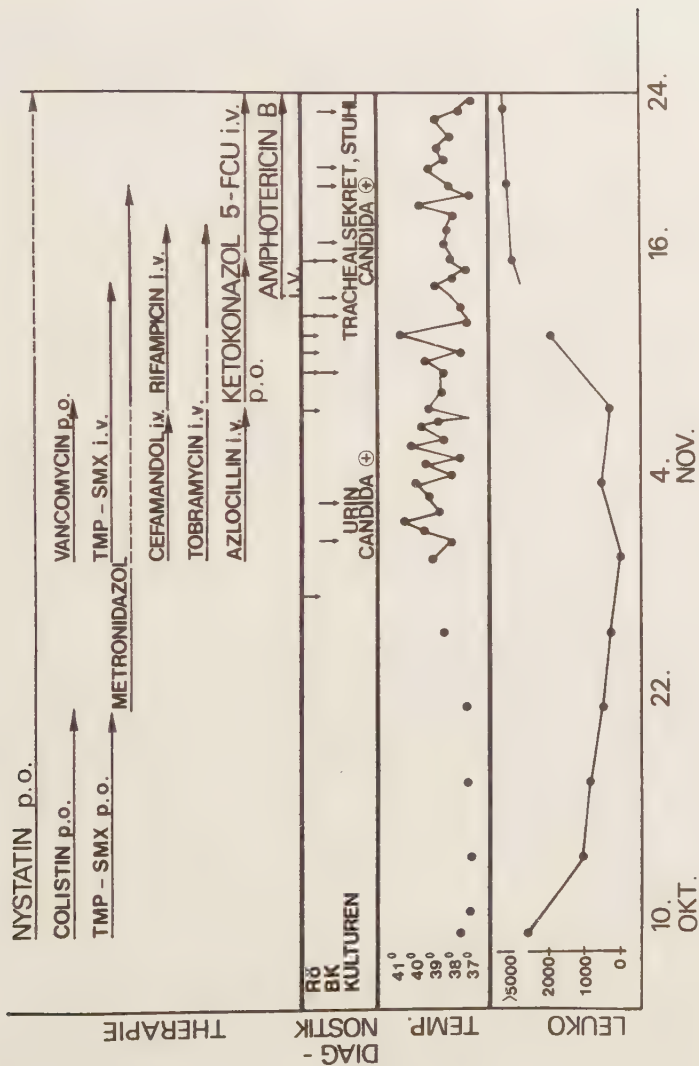


Abb. 3 Candida-Sepsis (Fall 5)

Antibiotikagabe (Tobramycin und Rifampicin). Dennoch Verschlechterung der Atmung und Zunahme der intrapulmonalen Infiltrate mit einer mehrflächigen Verdichtung rechts basal, Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich. Am 13.11. Beginn der systemischen antimykotischen Therapie mit Amphotericin B und Flourcytosin nach einem 7tägigen Versuch mit Ketoconazol. Erstmals Nachweis von Candida im Stuhl und Trachealsekret. Übergang von der Leukopenie in eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Auf antimykotische Behandlung leichte Besserung des miliaren Musters im Röntgen-Thoraxbild nach 4 Tagen. Im weiteren Verlauf nur noch einmal Nachweis von Pseudomonas und Candida im Stuhl; Urin- und Blutkulturen negativ. Persistierendes Fieber, kein deutlicher Soor der Mundhöhle. Zunehmende Heptomegalie. In den letzten Lebenstagen komplette Remission im Knochenmarkspunktat. Fundoskopisch negativer Befund, Hautbiopsie ebenfalls negativ. 11 Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie Tod im protrahierten Schock. Sektionsbericht: Teilweise konfluierende, karnifizierende bronchopneumonische Infiltrate im linken Oberlappen, granulozytäre Bronchopneumonie aller Lungenabschnitte mit herdförmiger Abszedierung und Gefäßeinbrüchen. Kein Erregernachweis. Mikroabszesse in Leber, Milz und rechter Niere, dort Candida nachweisbar. Nekrotisierende Enterocolitis.

Beurteilung:

Die Candida-Sepsis entwickelte sich in der Induktionsphase der ALL-Therapie unter prolongierter Leukopenie von 3 Wochen, Chemotherapie und Cortison, begleitend oder als Folge einer bakteriellen Sepsis, die mit multiplen Antibiotika behandelt wurde. Spezifische klinische und mikrobiologische Zeichen waren recht spärlich, der Mundsoor nur flüchtig zu sehen, Stuhl- und Rachen- (bzw. Trachealsekret-) Kulturen erst spät positiv. Allerdings wurde ei-

ne frühe Urinkultur mit Candida unter extremer Leukopenie nicht ernst genug genommen. Das Exanthem ist nur schwer einzuordnen, könnte aber auf die Candida-Sepsis hinweisen. Wieder ist hier bemerkenswert, daß trotz Erreichen der Remission und hoher Leukozytenwerte in den letzten 11 Tagen auch mit Antimykotika der Verlauf nicht mehr aufzuhalten war: in dieser Phase bildeten sich dann wohl die Granulozyten-reichen Abszesse. Die Eintrittspforte war am ehesten der Gastrointestinaltrakt bei vorgeschädigter Mucosa (nekrotisierende Enterocolitis). Allerdings könnte auch der länger liegende zentrale Venenkatheter bei parenteraler Ernährung als Eintrittspforte gedient haben. - Es traten keine Nebenwirkungen von Amphotericin und Flourcytosin auf.

C DISKUSSION

Zusammenfassend seien einige Schlußfolgerungen gezogen. Einschränkend muß gesagt werden, daß sie mit dem Mangel einer retrospektiven, unkontrollierten sowie mehr oder minder sporadischen Fallstudie behaftet sind.

- 1) Besonders drei Therapiephasen sind mit dem erhöhten Risiko einer invasiven Mykose verbunden: Induktionsphase, Rezidivtherapie und Knochenmarkstransplantation (Tab. 15). Hier treffen meist alle oben diskutierten prädisponierenden Faktoren zusammen: Neutropenie, intensive Chemotherapie, Corticosteroide und Antibiotikatherapie. Alle invasiven Mykosen traten unter Granulozytopenie auf. In den genannten Phasen sind verstärkte Aufmerksamkeit, Überwachung und aggressive Diagnostik unerläßlich (siehe Teil V).

- 2) Die häufigsten Symptome waren Fieber unter Antibiotikatherapie (obligat) und Lungeninfiltrate mit Husten und Dyspnoe (Tab. 16, 17). Mit Ausnahme eines Falles stellte antibiotikaresistentes Fieber auch das Kriterium zur systemischen antimykotischen Behandlung dar.
- 3) Bei invasiver Candidiasis war ein klinisch sichtbarer Mundsoor zwar immer vorhanden, in allen Fällen aber diskret oder spät im Verlauf, als diagnostisches Kriterium also unzuverlässig! Positive Urinkulturen auf Candida unter Leukopenie sollten jedoch sehr ernst genommen werden (erstes Zeichen im Fall 5)!
- 4) Positive Sputum- oder Trachealsekret-Kulturen auf Schimmelpilze waren immer mit einer invasiven Aspergillose verbunden (vgl. 4, 31, 275). Ein Candida-Nachweis war erwartungsgemäß weniger spezifisch, gelang jedoch (spät) im Falle einer Candida-Sepsis (Fall 5).
Einschränkung für 3) und 4): kleine Fallzahlen (Tab. 18).
- 5) Bei den nachgewiesenen und hochwahrscheinlichen Pilzpneumonien hingen Röntgenbefunde und Granulozytenzahl zusammen. Das galt in erster Linie für die Aspergillose: Bei anhaltender Neutropenie disseminierte Form der Pneumonie (teils streifig-fleckiges, teils miliäres Muster, Fall 1); unter Normalisierung der Granulozytenzahl Übergang in umschriebene Läsionen (z.T. Kavernen, Fälle 2, 7, 9). Dagegen stehen allerdings die Erfahrungen von Curtis (71) in vier Fällen.
- 6) Ab einem unbekannten Zeitpunkt kam die Erholung der Myelopoese offensichtlich zu spät, um den letalen Verlauf der invasiven Mykose aufzuhalten (Fälle 2, 3, 5), obgleich sogar eine antimykotische Behandlung vorausging (siehe Tab. 23). Störungen der Abwehrmechanismen durch andere Agentien (z.B. Cortison) könnten diesen Verlauf begünstigt haben (siehe Teil II).

- 7) Zeitpunkt des Behandlungsbeginns: Bei gesicherten oder wahrscheinlichen Mykosen wurde in 10 Fällen früh mit der antimykotischen Behandlung begonnen (spätestens 7 Tage nach Auftritt antibiotikaresistenten Fiebers), in zwei Fällen erst 14 Tage später. Von den letzten beiden hatte je einer einen günstigen und einen schlechten Ausgang. Von den 10 früheren Behandlungen hatten 8 einen guten Ausgang, zwei waren Therapieversager. Umgekehrt wurde bei negativen Ergebnissen immerhin zweimal früh und nur einmal spät mit der Therapie begonnen. Dennoch ist die Tendenz nicht zu übersehen, daß ein früher Behandlungsbeginn den Ausgang der Infektion günstig beeinflußt. Die Relation wahrscheinliche zu unwahrscheinliche Infektionen (8 : 6) unterstreicht die Berechtigung des frühen Einsatzes der Antimykotika bei bekannt hoher Mortalität von unbehandelten invasiven Mykosen (siehe Teil II).
- 8) Auffallend war die schnelle Entfieberung innerhalb eines Tages nach Ansetzen der Antimykotika in einigen Fällen. Inwieweit dies aber eine frühe Wirkung der Antimykotika oder vielmehr eine späte Wirkung der Antibiotika war, ist im Einzelfall oft nicht auszumachen und somit kritisch zu bewerten. Je früher der Behandlungsbeginn, desto schneller sprechen im allgemeinen die Antimykotika an. Die Ausheilung einer schon fortgeschrittenen invasiven Mykose dauert in jedem Fall länger. Bemerkenswert war allerdings in vielen Fällen, wie gut sich die Mykose auf eine recht kurze Behandlungsdauer (meist zwischen 10 und 20 Tagen) beserte.
- 9) Eine serologische Diagnostik (ausschließlich Antikörpernachweise) wurde nur sporadisch durchgeführt und brachte in keinem Fall entscheidende Aufschlüsse (Tab. 20). Bei Erhalt des einzigen positiven Resultats

bei einer gesicherten Aspergillose (ELISA-IgG, Fall 2) war der Nachweis vorher bereits kulturell gelungen (Sputum, Bronchoskopie). Die einfacheren Tests (Immun-diffusion, Hämagglutination) waren unzuverlässig.

10) Nebenwirkungen von Amphotericin B und Flourzytosin (Tab. 24):

- a) Sämtliche Fälle von Schüttelfrost traten bei Kindern über 10 Jahren auf. Allerdings wäre denkbar, daß sich Unverträglichkeitsreaktionen bei Kleinkindern anders äußern. Es bestand jedoch der Eindruck, daß jüngere Kinder Amphotericin B besser vertrugen. Pizzo et al. (294) berichten ebenfalls über eine auffallende Seltenheit von Amphotericin B-Nebenwirkungen bei Kindern.
- b) Durch Prämedikation von Cortison und Antihistaminika vor Amphotericin B-Infusionen ließen sich alle Schüttelfröste bis auf einen unterdrücken. Wegen der ungünstigen Auswirkungen von Cortison auf eine vermutete Pilzinfektion sollte man einen Versuch ohne Cortison wagen und es nur bei Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen vor den weiteren Infusionen hinzugeben (viele Kinder hatten keine Schüttelfröste trotz fehlendem Cortison-Schutz).
- c) Bei zwei Kindern waren Schüttelfröste in Verbindung mit gleichzeitiger Thrombozytentransfusion zu sehen und zunächst keinem der beiden zuzuordnen. Möglich wären ähnliche Wechselwirkungen wie die von Wright et al. (414) beschriebenen bei gleichzeitiger Verabreichung von Amphotericin B und Granulozytentransfusionen.
- d) Die beobachteten Hypokaliämien könnten auf eine Nierenschädigung im Tubulusbereich hindeuten. Sie konnten jedesmal durch erhöhte Kaliumsubstitution ausgeglichen werden und waren nicht immer eindeutig auf Amphotericin B zurückzuführen. Kürzlich erschien eine Arbeit

von Heidemann et al. (151), die eine größere Nierenschädigung durch Amphotericin B erfolgreich mit Hilfe hoher intravenöser Natriumgaben verhindern konnten. - In keinem unserer 18 Fälle stieg das Kreatinin an. Immerhin kann eine erhebliche Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate auftreten, die nur durch eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance nachzuweisen ist. Stärkere funktionelle Störungen und bleibende Nierenschäden sind bei den kleinen gegebenen Mengen Amphotericin B ohnehin nicht zu erwarten.

- e) Knochenmarksdepressionen durch Flourzytosin oder Amphotericin B waren aufgrund der begleitenden Chemotherapie selbstverständlich schwer zu beurteilen.

IV MUND- UND ORALE CANDIDA-PROPHYLAXE

A THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1. Allgemeine Infektionsprophylaxe

Die hohe Infektanfälligkeit immunsupprimierter Patienten lenkte das Interesse bald auf Strategien zur Prophylaxe der oft lebensbedrohlichen Infektionen, denen sie ausgesetzt sind. Aus der Erkenntnis, daß hierfür neben Viren und grampositiven Kokken (*Staphylococcus*-Spp.) meist "opportunistische" Erreger wie gramnegative Stäbchen (z.B. *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*) und Pilze verantwortlich sind, die schon zuvor den menschlichen Organismus besiedeln oder (zu einem erheblichen Teil) im Krankenhaus erworben werden (327), entwickelten sich Ansätze, die Körperflora mit dem Ziel zu beeinflussen, jene gefürchteten potentiell pathogenen Keime möglichst zu beseitigen oder einzudämmen. Die spezifische Pilzprophylaxe ist dabei nur ein Teil einer umfassenden antimikrobiellen Prophylaxe. Bis heute existieren im wesentlichen zwei Konzepte, zu denen bereits eine Reihe von Studien vorliegt:

a) Totale Dekontamination:

Ziel der totalen Dekontamination ist eine vollständige Eliminierung aller Keime aus dem Gastrointestinaltrakt ("Sterilisation") und von der Körperoberfläche durch nicht-absorbierbare Antibiotika und Antimykotika sowie durch eine Antisepsis der Haut. Im amerikanischen Raum wird dazu meist eine Kombination von Gentamycin, Vancomycin und Nystatin benutzt (GVN). Oft werden die Patienten zusätzlich isoliert, im allgemeinen in einer laminar-air-flow-Einheit (34, 37, 222, 223, 225, 300, 310, 314,

328, 331, 415). In allen Studien (Erwachsene, vorwiegend mit akuter Leukämie) ließ sich gegenüber Kontrollen eine signifikante Reduktion der Infektionsrate nachweisen (205, 225), in der Minderzahl der Fälle auch eine Zunahme der Remissionsrate. Obwohl in einzelnen Studien allein mit oralen Antibiotika Erfolge erzielt werden konnten (142, 300, 362), fanden andere Untersucher, daß für einen sicheren Erfolg darüber hinaus die strikte Isolation in laminar-air-flow-Einheiten unabdingbar ist (223, 225, 331, 415). Neben der Persistenz oder Entwicklung resistenter Keime (vor allem *Pseudomonas* (142, 331), *Staphylococci*) ist zweifellos die Kolonisation mit Pilzen der Schwerpunkt dieser Regimes. Eine vollständige Beseitigung von Pilzen (in erster Linie *Candida*) aus den Überwachungskulturen, vor allem aus Mundhöhle und Nase, läßt sich nicht erreichen (34, 310). Nystatin plus orale nichtabsorbierbare Antibiotika ohne Isolierung haben keinen Einfluß auf die Anzahl der Candidainfektionen, abgesehen von deren vollkommener Wirkungslosigkeit gegenüber *Aspergillensporen*. Nur zusätzliche Isolation führt zu einer Reduktion der Candidainfektionen (223, 328). (Dies weist im übrigen auf die Möglichkeit einer exogenen Candidainfektion hin.) Levi et al. (222) beschreiben sogar eine Zunahme der invasiven Candidainfektionen gegenüber der Kontrollgruppe. In den sorgfältigen Studien Bodeys (33, 34) waren trotz Amphotericin B bzw. Nystatin in hoher Dosis (bis 21 Mill. Einheiten Nystatin bzw. 6 g Amphotericin B) aus den Stuhlkulturen nur 23 bis 31 Prozent von *Candida albicans*-Keimen zu eliminieren; noch schlechtere Ergebnisse ergaben die Kulturen der Mundhöhle. Demgegenüber traten unter Prophylaxe neue *Candida*-Spezies auf, die in der Folge noch schwerer zu beseitigen waren. Eine besondere Stellung nimmt dabei *Candida glabrata* ein, deren Wachstum sogar durch Amphotericin B (und auch Ketoconazol) selektiv begünstigt zu werden scheint (258). Die Nachteile einer to-

talen Dekontamination mit Isolierung in laminar-air-flow-Einheiten werden immer wieder beschrieben (331): Unverträglichkeit der Antibiotika, schlechter Geschmack (Gentamycin), hohe Kosten und, gerade für Kinder bedeutsam, länger dauernde psychische Isolation.

b) Selektive Dekontamination:

Aufgrund dieser Nachteile wurde nach anderen Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe gesucht. Van der Waaij und seine Gruppe (378, 379) entwickelten das Konzept der sogenannten "Kolonisationsresistenz". Durch Substanzen wie Nalixidinsäure, Polymyxin B, Neomycin, Colistin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ) werden die anaeroben Keime im Darm erhalten, die ihrerseits nur selten pathogene Bedeutung haben. Diese Keime verhindern das Überwuchern von potentiell pathogenen Aerobiern wie *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* u.a., möglicherweise durch ihren Einfluß auf die Darmperistaltik, Produktion von freien Fettsäuren oder durch Stimulation der Produktion von sekretorischem IgA und IgM-Antikörpern vom natürlichen Typ (202, 379).

Inzwischen findet das Konzept der selektiven Dekontamination breite Anwendung in Form der TMP-SMZ-Prophylaxe während der Behandlung akuter Leukämien, und zahlreiche Studien sind veröffentlicht (75, 91, 132, 134, 137, 175, 185, 200, 206, 295, 302, 354, 385, 398). Die Prophylaxe wird meist während der Induktionsphase mit anhaltender schwerer Neutropenie durchgeführt, nur Weiser et al. (398) verwendeten TMP-SMZ während der Konsolidierungsphase mit kurzdauernder Neutropenie unter $1000/\text{mm}^3$.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich bakterieller Infektionsrate, Tagen mit Fieber und Mortalität durch bakterielle Infektionen unterscheiden sich erheblich voneinander. Zehn Studien konnten zumindest eine Re-

duktion von bakteriellen Infekten nachweisen (75, 91, 134, 137, 175, 185, 206, 295, 354, 385), Pizzo et al. (295) allerdings nur bei ausgezeichneter Patientencompliance. Bei den vier übrigen (132, 200, 302, 398) konnte die Infektionsrate nicht gesenkt werden, bei Prindull et al. (302) fehlt jedoch die Kontrollgruppe. Immerhin läßt sich mit TMP-SMZ ein ähnlich gutes Ergebnis erzielen wie durch die totale Dekontamination (385). Aber auch die Nachteile ähneln sich: Einige Untersucher weisen auf die Persistenz oder Entwicklung resistenter gramnegativer Keime hin (75, 137, 271, 331), andere erwähnen die zunehmende Bedeutung resistenter Staphylococcen (206). Oft steigt auch die relative Anzahl der Infektionen ohne dokumentierten Erreger, so daß TMP-SMZ den Erregernachweis und die gezielte Behandlung zu erschweren scheint (132, 200, 302).

Seit der klassischen Studie von Hughes et al. (175) wird diskutiert, ob unter TMP-SMZ ein Anstieg der Candida-Kolonisation und der Candidainfektionen zu verzeichnen ist. Hughes et al. (175) führten keine Pilzprophylaxe durch und fanden eine deutliche Zunahme von Mundsoor. Drei von vier disseminierten Candidainfektionen sahen sie in der TMP-SMZ-Gruppe. - Meist wird jedoch Nystatin, Amphoterizin B oder Ketoconazol zur oralen Candida-Prophylaxe verwandt. Dennoch entwickelte sich in einer Reihe von Studien unter TMP-SMZ ein signifikant höherer Candidabefall, insbesondere der Mundhöhle (91, 132, 200, 206, 295, 385). Andere Autoren konnten die Zunahme der Candida-Kolonisation allerdings nicht bestätigen (75, 137, 185, 398). Bei unterschiedlichen Mengen Nystatin (2 - 20 Mill.) betrug die Rate der Candida-Kolonisation etwa 10 bis 60 Prozent. - Vielleicht noch wichtiger ist die Frage, inwieweit TMP-SMZ schwere invasive Pilzinfektionen begünstigt. Hier sind die Fallzahlen zu klein, um signifikante Aussagen zu ermöglichen. Immerhin unterstützt eine Reihe von Untersu-

chungen die frühe Erfahrung von Hughes et al. (175): Gualtieri et al. (132) sahen zwei dokumentierte Fälle von Candidasepsis unter TMP-SMZ, keinen in der Plazebo-Gruppe. Bavisotto und Maki (19) fanden in einer retrospektiven Studie (historische Kontrollgruppe) einen signifikanten Anstieg der invasiven Candidainfektionen nach Einführung der TMP-SMZ-Prophylaxe (keine Candida-Prophylaxe). Kramers et al. (200) einziger Fall von disseminierter Candidiasis erfolgte unter TMP-SMZ. Bei Meunier-Carpentier (258) hatten sechs der sieben autoptisch nachgewiesenen Fälle invasiver Mykosen zuvor Cotrimoxazol erhalten. Schließlich beobachteten Estey et al. (91) sämtliche acht Todesfälle an Pilzinfektionen in den TMP-SMZ-Gruppen. Ketoconazol glich zu einem Teil die erhöhte Anfälligkeit für invasive Pilzinfektionen wieder aus, konnte diese aber nur ohne gleichzeitige Gabe von TMP-SMZ vollständig verhindern, in Kombination mit TMP-SMZ nur reduzieren. Esteys et al. Studie (91) ist um so gewichtiger, als ihr Kollektiv eine hohe Inzidenz schwerer Pilzinfektionen aufweist (bis zu 40 Prozent aller tödlichen Infektionen), während andere Untersuchungen, die über keine Zunahme invasiver Mykosen unter TMP-SMZ berichten (134, 137, 185, 398), insgesamt nur sporadische Fälle vorweisen.

Der Zusammenhang zwischen TMP-SMZ und Zunahme der Pilzinfektionen ist schon im Lichte einer früheren Arbeit Lehrers (216) bemerkenswert (siehe auch Teil II): Er konnte nachweisen, daß TMP-SMZ die Abtötung von Candidazellen durch polymorphkernige Leukozyten schwächt über die Interferenz mit dem Myeloperoxidase-Halide-Peroxid-System.

2. Candida-Prophylaxe

Die Prophylaxe der Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten beschränkt sich im wesentlichen auf die Chemopro-

phylaxe der Candidiasis. Gegenüber Aspergillosen und Mucormykosen ist nur eine Expositionsprophylaxe sinnvoll: laminar-air-flow-Einheiten (260), Sanierung von Aspergillus-haltigen Gebäudeteilen, Vermeidung von Topfpflanzen in den Krankenzimmern und Nüssen in der Nahrung (357). Die Chemoprophylaxe mit Nystatin, oralem Amphotericin B oder Ketoconazol/Miconazol versucht dagegen, eine Candida-Oberwucherung des Gastrointestinaltrakts zu verhindern, deren augenfälligste Erscheinung der Mundsoor ist. Der Gastrointestinaltrakt stellt wohl die häufigste Eintrittspforte für eine disseminierte Candidiasis dar (24, 336, 360). Orale und disseminierte Candidiasis sind aber nur lose gekoppelt (24), und man kann weder von einem bestehenden Mundsoor auf eine generalisierte Candidiasis schließen, noch schließt das Fehlen von Mundsoor eine invasive Candidiasis aus (413). Der Mundraum scheint nur selten Ausgangspunkt einer Dissemination zu sein (329). Winter und Foley (413) halten die Entwicklung von Mundsoor aus bloßer oraler Candida-Besiedelung für ein "individuelles Phänomen" und eine Dissemination im Einzelfall nicht aus dem Mundsoor vorhersehbar. Boggs et al. (39) bestätigen diese mangelnde Korrelation. In einer Arbeit von Burgess und deGruchy (47) hatten 55 Prozent der Patienten mit akuter Leukämie Mundsoor, nur 7 Prozent entwickelten eine Candidasepsis. Ein zuverlässiger Hinweis für die Gefahr der Dissemination ist dagegen die Candida-Ösophagitis (42, 329, 413). - Ein bestehender Mundsoor ist also höchstens ein kleiner Baustein zur Diagnose disseminierte Candidiasis, während bei jeder nachgewiesenen Candida-Ösophagitis eine systemische antimykotische Therapie erwogen werden muß.

Bis heute existieren zu den wesentlichen antimykotischen Prophylaktika Nystatin, Amphotericin B, Imidazole (Ketoconazol, Miconazol) eine Reihe klinischer Studien, die im folgenden gesondert betrachtet werden sollen. Die Studien

sind in Bedingungen, Methoden und Zielsetzung unterschiedlich und insofern nur sehr begrenzt vergleichbar (siehe auch die Zusammenstellung von Meunier-Carpentier, 260). Die Verhinderung der Candida-Dissemination, klinisch das bedeutendste Ziel, soll besonders betont werden, obgleich einige Studien hierfür weniger aufschlußreich sind und die Wirkung auf die Kolonisation oder lokale Candidiasis in den Vordergrund rücken.

Nystatin

In einer retrospektiven Studie an Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie fanden Carpentieri et al. (55) eine signifikante Reduktion von Candidainfektionen und positiven Candida-Kulturen unter Nystatin-Prophylaxe. Die Art der Infektion ist nicht klar definiert, doch scheint es sich oft um invasive Mykosen mit autopsisch gesicherter Candidiasis der Lunge und des Gastrointestinaltrakts gehandelt zu haben (postmortale Blutkulturen waren positiv).

Pizzuto et al. (297) berichten ebenfalls retrospektiv über einen Rückgang der tiefen Candidainfektionen in den Autopsien von Leukämiepatienten von 11 auf 0 Prozent nach Einführung der Nystatin-Prophylaxe.

Williams et al. antworten kritisch (N. Engl. J. Med. 298: 853) und verweisen auf ihre prospektive randomisierte Studie (402). Darin fanden sie keinen Einfluß von Nystatin (ca. 1 Mill. Einheiten) auf die Häufigkeit von Mundsoor. Fälle invasiver Candidiasis sind allerdings nicht berücksichtigt.

Nach DeGregorio et al. (74) kann Nystatin (2 Mill.) weder die Frequenz einer oralen noch einer systemischen Candidiasis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant vermindern und ist somit wirkungslos. Im übrigen sehen sie in Widerspruch zu den obengenannten Ausführungen ei-

ne enge Assoziation von Mundsoor und systemischer Candidiasis, obwohl auch bei ihren Patienten der Mundsoor mehr als dreimal häufiger ist als die systemische Infektion.

Bei Meunier-Carpentier et al. (257) war die Prophylaxe ebenfalls wenig effektiv: 37 Prozent ihrer Fälle von *C. albicans*-Fungämie erhielten zuvor Nystatin.

Schimpff et al. (328) konnten zwar eine Verminderung von Candidainfektionen unter Nystatin (30 Mill.) verzeichnen, eine tödlich verlaufende disseminierte Candidiasis trat jedoch gleich häufig auf wie ohne Prophylaxe.

Van der Waaij et al. (380) beobachteten eine Reduktion positiver Candida-Kulturen (Rachen, Stuhl) mit steigenden Mengen Nystatin (erst über 4,5 Mill. signifikant), ohne jedoch die Auswirkung auf eine mögliche Dissemination zu erwähnen.

Blaschke-Hellmessen et al. (28) fanden in einer quantitativen Analyse von Stuhlkulturen bei Leukämiekindern unter Nystatin eine Verminderung der Candida-Besiedelung um mehrere Zehnerpotenzen. Dies steht in Kontrast zu den ebenfalls quantitativen Studien Bodeys und Rosenbaums (34): sie konnten keinen Abfall der Keimzahlen nachweisen (Einfluß der gleichzeitig gegebenen Antibiotika?). Auch bei Blaschke-Hellmessen stiegen nach Absetzen des Pilzmittels die Werte prompt wieder auf die alte Höhe an, eine vollständige Elimination war nicht zu erreichen.

Amphotericin B

Bodey (33) konnte mit oralem Amphotericin B (600 mg bis 6 g) nur 31 Prozent der primär vorhandenen Candida-Keime aus dem Stuhl beseitigen, während 15 neue Keime unter Prophylaxe auftraten. Die Wirkung war dosisunabhängig. Insbesondere gegen *C. glabrata* war Amphotericin wirkungslos. Bodey schreibt den mangelhaften Effekt z.T. den Gallen-

salzen im Stuhl zu, welche die Wirkung von Amphotericin B abschwächen. Darüber hinaus sind begleitende Antibiotika für die ungünstigen Ergebnisse verantwortlich.

Nach Ezdinli et al. (94) konnte unter täglich 200 mg Amphotericin B die Inzidenz von autoptisch gesicherter disseminierter Candidiasis von 24 auf 5 Prozent reduziert werden. Das Ergebnis dieser kontrollierten Doppel-Blind-Studie ist selbst in Anwesenheit von Antibiotika überzeugend.

Nach Van der Waaij et al. (380) erreicht Amphotericin B im Stuhl höhere Konzentrationen als Nystatin bei vergleichbarer Dosis. In Kontrast zu Ezdinli et al. (94) waren bei Erwachsenen allerdings mindestens 1,5 g für eine ausreichende Wirkung notwendig. Fälle invasiver Candidiasis blieben unberücksichtigt.

Guiot et al. (134) sahen keinen Fall von Candidasepsis unter 1 g oralem Amphotericin B (keine Kontrollgruppe).

Ketoconazol/Miconazol

Brincker (43) konnte in seiner kontrollierten Doppel-Blind-Studie unter Miconazol eine Verminderung der Neubesiedelung durch Candida und eine Abnahme des Mundsoors (teils mit nachfolgender Dissemination) nachweisen. Bereits vorhandene Hefepilze konnten jedoch nicht eliminiert werden. Er berichtet auch über einen additiven Effekt von Amphotericin B und Miconazol auf die Prophylaxe von Mundsoor.

Obwohl Ketoconazol weder die Candida-Kolonisation verhindern noch bereits bestehende Pilze beseitigen konnte, fand Brincker (44) eine Abnahme der oralen Candidiasis gegenüber einer Kontrollgruppe. In jeweils zwei Fällen entwickelte sich in beiden Gruppen eine Candidasepsis.

Hughes et al. (176) bestätigen bei immunsupprimierten Kindern den begrenzten Effekt von Ketoconazol bei der Be-

handlung des Mundsoors. Bei 72 Prozent bemerkten sie einen Rückgang der oralen Candidiasis, in nur 36 Prozent verschwand Candida auch aus den Kulturen. Strenggenommen handelt es sich aber um eine therapeutische, nicht prophylaktische Gabe, auch sind Fälle invasiver Candidiasis nicht einbezogen.

Kauffman et al. (186) hatten noch schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Eliminierung von Candida aus dem Oropharynx durch Ketoconazol oder Nystatin, obwohl die Mengen von Candida in den Kulturen verringert werden konnten. Fälle systemischer Candidiasis sind wiederum nicht berücksichtigt.

In einem Patientenkollektiv von Erwachsenen mit hämatologischen Erkrankungen (meist mit Knochenmarkstransplantationen, z.T. in laminar-air-flow-Einheiten) fanden vanLint et al. (382) demgegenüber einen niedrigen Anteil positiver Candida-Kulturen unter Ketoconazol (4 Prozent) und eine Inzidenz von 10 Prozent disseminierter Candidainfektionen. In einer historischen Kontrollgruppe unter Miconazol bzw. Nystatin beobachteten sie noch bis 37 Prozent Fälle systemischer Candidiasis.

Maksymiuk et al. (243) verglichen eine Infektionsprophylaxe durch TMP-SMZ mit oder ohne Ketoconazol bei Patienten mit akuter Leukämie. 22 % der fieberhaften Episoden unter TMP-SMZ konnten Pilzinfektionen zugeordnet werden, während in der Ketoconazol-Gruppe keine schweren Mykosen vorkamen. Die Wirkung auf die Kolonisation war wieder weniger überzeugend.

Malcom et al. (244) hatten in der Prophylaxe invasiver Candidainfektionen mit Ketoconazol mehr Erfolg als mit Nystatin: Unter Ketoconazol entwickelte nur ein Patient eine Candida-Ösophagitis, während unter Nystatin zwei systemische Candidosen auftraten. -

Bei einer recht niedrigen Inzidenz von 6 % oraler Candi-

diasis unter Ketoconazol oder Miconazol konnten beide Medikamente ähnlich erfolgreich eine disseminierte Candidiasis verhindern (nur ein Fall unter 88 Patienten) (258). Aspergillose waren jedoch ungleich häufiger.

Nach Hann et al. (144) ist Ketoconazol bei immunsupprimierten Patienten (unter totaler Dekontamination plus TMP-SMZ) einer Kombination aus Nystatin (1,2 Mill.) und Amphotericin B (40 mg täglich) überlegen. 77 % entwickelten Pilzinfektionen unter dieser Kombination gegenüber 30 % unter Ketoconazol. Die meisten Infektionen waren lokal (Mundsoor, Vaginitis), doch konnten auch Unterschiede hinsichtlich Fungämie (2 vs 0) und antibiotikaresistentem Fieber (25 vs 8) festgestellt werden. Kritisiert wird jedoch die geringe Dosis Nystatin sowie das Fehlen von Autopsieberichten (260).

Jones et al. (181) bestätigten kürzlich diese Ergebnisse: sie fanden eine geringere Anzahl von lokaler Candidiasis (einschließlich Ösophagitis) unter Ketoconazol im Vergleich zu Nystatin (2 Mill. täglich). Allerdings traten in beiden Gruppen keine Fälle disseminierter Candidiasis auf.

In einer laufenden Studie von Meunier-Carpentier (260) werden Amphotericin B, Ketoconazol und ein Placebo verglichen. Das beste Ergebnis scheint wiederum Ketoconazol zu erreichen, vor allem im Hinblick auf invasive Mykosen: Autopsisch nachgewiesene invasive Mykosen waren bis Mitte 1984 nicht aufgetreten, während in der Placebo-Gruppe ein Fall von disseminierter Candidiasis und in der Amphotericin B-Gruppe zwei Fälle von Aspergillose neben zwei Fällen von Fungämie vorkamen. Meunier-Carpentier (260) vermutet den Einfluß der systemischen Wirkung von Ketoconazol.

B MUNDLOOR UND CANDIDA-PROPHYLAXE BEI KINDERN MIT
AKUTER LEUKÄMIE

Im Zeitraum von Dezember 1976 bis Juni 1984 wurden in der Münchener Universitäts-Kinderklinik 88 Kinder mit akuter Leukämie auf die Entwicklung von Mundsoor untersucht, die nach verschiedenen Therapieprotokollen behandelt wurden (Tab. 25).

Tab. 25 Häufigkeit von Mundsoor bei Kindern mit akuter Leukämie

Leukämie- protokolle	Patienten- anzahl	Kinder mit Mundsoor	(%)
ALL 77-01*	23		
ALL 77-02	60		
AML*	3		
vorbehandelt	2		
gesamt	88	typisch 30 fraglich 7	(34) (8)
gesamt	88	gesamt 37	(42)

* ALL: akute lymphoblastische Leukämie

AML: akute myeloische Leukämie

Der Mundsoor wurde größtenteils klinisch diagnostiziert und nur in seltenen Fällen auch kulturell bestätigt. Verwertet werden in der Folge daher ausschließlich weißliche Beläge, welche klinisch eindeutig einem Mundsoor entsprechen; umschriebene gelb-weiße Beläge auf Mundulcera werden ausgeschlossen. Manchmal verschleierte auch eine frühe Behandlung mit Pyoktanin-Lösung das Bild. In Wirklichkeit dürfte also der Prozentsatz von oraler Candidiasis

noch etwas höher gelegen haben (vgl. Tab. 25).

Da verschiedene Kinder aufgrund von Rezidiven mehrfach behandelt wurden, erhält man insgesamt eine größere Anzahl von Therapieeinheiten (Tab. 26). Während dieser 109 Behandlungseinheiten war ein Mundsoor in etwa 30 Prozent zu sehen (Tab. 27).

Tab. 26 Behandlungseinheiten zwischen 1976 und 1984

Erstinduktionen	87
Reinduktionen	14
Knochenmarkstransplantationen	8
Behandlungseinheiten gesamt	109

Tab. 27 Häufigkeit von typischem Mundsoor bei der Behandlung akuter Leukämien

Mundsoor	Anzahl	Prozent
insgesamt	34	31
unter Behandlung	29	27
vor Behandlungsbeginn	5	4,6
Behandlungseinheiten	109	100

Fast ausschließlich beschränkte er sich auf die engere Induktionsphase (die ersten 28 Tage der ALL-Protokolle), die Reinduktionsphasen und die Zeit der Knochenmarkstransplantationen (Tab. 28). Da die Behandlung ab der Intensivphase ambulant durchgeführt wird, ist allerdings in der Zeit der Intensivphase, der Bestrahlung und der Dauerbehandlung keine lückenlose Dokumentation zu erhalten.

Tab. 28 Mundsoor in den verschiedenen Behandlungsphasen

Phase	Anzahl	Prozent*
Induktion	16	20
Reinduktion	5	36
Knochenmarkstransplantation	3	27,5
Intensivphase	1	1,1
Bestrahlungsphase	2	2,3
Dauerbehandlung	2	unter 2
gesamt	29	

* Die Prozentzahlen verstehen sich in Relation zur jeweiligen Anzahl der Induktionen, Reinduktionen usw. Ausgeschlossen sind die Fälle von Mundsoor vor Behandlung.

Dennoch ist ersichtlich, daß die Kinder in der ersten Phase - der stationären Behandlung - am meisten gefährdet sind: ab der Intensivphase verringert sich das Risiko eines Mundsoors ganz erheblich. In der Bestrahlungsphase, teilweise auch schon in der Intensivphase, wurde keine Soor-Prophylaxe mehr durchgeführt, was dieses Ergebnis eher noch unterstreicht. Welche der in Teil II diskutierten Risikofaktoren hierfür verantwortlich sind, sei dahingestellt (Antibiotika-Prophylaxe, Antibiotika-Therapie, Cortison, Chemotherapie-induzierte Mucositis oder Neutropenie). Sicher ist auch das Risiko einer invasiven Mykose in der ersten Phase am höchsten, und die allermeisten dieser Infektionen sind innerhalb des ersten Behandlungsmonats entstanden (siehe Teil III). Durchschnittlich betrug die Dauer der schweren Leukopenie (unter 1000 Leuko/mm³) bei Protokoll ALL 77-01 etwa 13 Tage, bei Protokoll ALL 77-02 15 Tage. Bei den Fällen mit Entwicklung von Mundsoor dauerte die Leukopenie etwas länger (18,5 resp. 21,5 Tage). Wegen der kleinen Fallzahlen lassen sich

allerdings keine endgültigen Schlußfolgerungen ziehen. Auch entwickelte sich der Mundsoor in der Induktionsphase meist vor dem 15. Tag.

Im allgemeinen ließ sich durch lokale Maßnahmen (z.B. Pyoktanin-Pinselungen) eine erstaunlich schnelle Besserung des Mundsoors erzielen: 21 mal war er innerhalb von 10 Tagen verschwunden, nur 6 mal sah man die Beläge länger als 10 Tage, in drei Fällen trat keine Besserung mehr ein (bei zwei Todesfällen und einer Knochenmarkstransplantation).

In den meisten Fällen entwickelte sich der Mundsoor unter oraler Candida-Prophylaxe mit den verschiedensten Substanzen (Tab. 29).

Tab. 29 Entwicklung von Mundsoor unter oraler Candida-Prophylaxe

Prophylaxe	Anzahl	Mundsoor (Prozent)
keine Prophylaxe	11	6 (55)
Nystatin	36	13 (36)
Amphotericin B	38	5 (13)
Ketoconazol + Amphotericin B	12	2 (17,5)
Ketoconazol + Nystatin	4	1 (25)
Nystatin + Amphotericin B	4	1 (25)
Ketoconazol	4	1 (25)
gesamt	109	29

Es besteht eine Tendenz zur Abnahme der Häufigkeit des Mundsoors unter sämtlichen Prophylaktika gegenüber den Fällen ohne Prophylaxe (die kleine Anzahl ohne Prophylaxe läßt jedoch eine eindeutige Aussage nicht zu). Weiter überrascht die Überlegenheit von Amphotericin B gegenüber der ähnlichen Substanz Nystatin. Ein Grund hierfür ist

nicht ersichtlich: sowohl die Chemotherapie als auch die Verwendung multipler Antibiotika (4 Fälle in jedem Kollektiv) gleichen sich. Auch die gegebenen Dosen je Lebensalter sind vergleichbar, wenn 1 g Amphotericin B = 1 Mill. Nystatin. Vielleicht behalten die Kinder Amphotericin B auch nur aufgrund des besseren Geschmacks länger im Mund. Eine endgültige Aussage ließe sich allerdings erst unter den Bedingungen einer prospektiven Studie treffen, die zudem Ketoconazol einbeziehen könnte, über das hier keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Kontrollierte Studien mit Nystatin versus Amphotericin B liegen m.E. in der Literatur nicht vor.

Anders liegen die Ergebnisse bei der Auswertung der Stuhlkulturen. Hier ließ sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Antimykotika feststellen (Tab. 30). Stuhlkulturen wurden jedoch erst in den letzten Jahren regelmäßig angefertigt, und die Aussagekraft einer eher geringen Anzahl erhobener Befunde ist sicher beschränkt. Einige der verwerteten Kulturen stammen darüber hinaus vom selben Kind.

Tab. 30 Stuhlkulturen auf Candida-Wachstum unter Pilzprophylaxe

Prophylaxe	Anzahl	positiv (%)	negativ (%)
Nystatin	12	4 (33)	8 (66)
Amphotericin B	15	5 (33)	10 (66)
Ketoconazol + Amphotericin B	16	5 (31)	11 (68)
Ketoconazol	1	1 (100)	--
Ketoconazol + Nystatin	2	1 (50)	1 (50)
Nystatin + Amphotericin B	2	1 (50)	1 (50)
gesamt	48	17 (35)	31 (65)

Von den 17 positiven Stuhlkulturen fanden sich 14 bei gleichzeitiger Gabe multipler Antibiotika, die restlichen 3 unter TMP-SMZ plus Colistin.

Weiter oben wurde der Zusammenhang zwischen TMP-SMZ-Prophylaxe und der Entwicklung von Mundsoor diskutiert. Auch in unserem Patientenkollektiv konnte man die Tendenz beobachten, daß ein Mundsoor häufiger unter dieser Prophylaxe auftritt als ohne sie (Tab. 31).

Tab. 31 Häufigkeit von Mundsoor unter selektiver Dekontamination mit Sulfonamiden

Prophylaxe	Anzahl	davon mit Mundsoor	(%)
TMP-SMZ	60	19	(32)
kein TMP-SMZ	49	9	(18)
gesamt	109	28*	

* 1 Soor unter Dauerbehandlung ausgeschlossen.

Das Ergebnis von Tab. 31 fällt noch deutlicher aus, wenn man berücksichtigt, daß von den 19 Soor-Fällen unter TMP-SMZ nur 9, d.h. knapp die Hälfte, zusätzlich Antibiotika beim Auftreten des Soors erhielten, während allein in 7 von 9 Soor-Fällen ohne TMP-SMZ-Prophylaxe gleichzeitig andere Antibiotikakombinationen gegeben wurden.

V DISKUSSION

A KRITISCHE BEURTEILUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE

Die Häufigkeit invasiver Mykosen bei Kindern mit akuter Leukämie an der Universitäts-Kinderklinik München hat in den Jahren nach 1979 erheblich zugenommen: allein 19 % der Kinder hatten zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Mykose (siehe Tab. 14). Dieser Anstieg ist sicher nur zum Teil bedingt durch die Abwandlung der Leukämieprotokolle mit Intensivierung der Chemotherapie (ALL 77-02): an den komplikationsreichsten Phasen, der Induktionsphase und der Rezidivtherapie (siehe Tab. 15), hat sich zunächst wenig geändert. Allerdings wurden Knochenmarkstransplantationen (ebenfalls vermehrt mit diesen Komplikationen behaftet) erst ab 1978 durchgeführt. Die epidemiologische Betrachtung bringt aber weitere Aufschlüsse: ein Großteil der pathogenen Pilze (*Candida*, *Aspergillus*) wird im Krankenhaus erworben (327), und so ist die Zunahme der invasiven Mykosen gleichsam als eng begrenzte Endemie nosokomialer Infektionen aufzufassen. Besonders deutlich war dies bei der Aspergillose: alle nachgewiesenen und wahrscheinlichen Aspergillosen traten zwischen 1981 und März 1983 auf, wobei sich allein im März 1983 eine sichere, zwei wahrscheinliche und eine fragliche Aspergillenpneumonie häuften. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens liegt in den Wachstumsbedingungen der Aspergillen: sie finden sich in feuchten Gebäudeteilen, Taubenexkrementen, Topfpflanzen usw. (siehe Teil II). Die Quelle der Aspergillensporen konnte in unserem Fall jedoch nicht genau eruiert werden. Ihren Teil zum vermehrten Auftreten schwerer Pilzinfektionen trägt sicherlich auch die gehäufte Verwendung von Breitspektrumantibiotika bei; die Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Colistin wurde

ebenfalls erst in den letzten Jahren systematisch angewandt.

Solange nur ganz sporadische Fälle invasiver Mykosen vorkamen (vor 1981), waren sie mehr oder minder Zufallsbefunde, die sich erst bei der Obduktion ergaben. Wegen der Seltenheit dachte man zu wenig an eine konsequente Diagnostik, standardisierte Prophylaxe oder gar an die Notwendigkeit einer empirischen Therapie mit systemischen Antimykotika. Kulturen von Stuhl, Urin, Sputum oder Mundhöhle wurden nur in Ausnahmen angefertigt und nur, um bakterielle Erreger zu isolieren. Auch in der Folgezeit wurde zunächst nur wenig spezifische Diagnostik betrieben und mit der antimykotischen Therapie meist abgewartet, bis deutliche Befunde (etwa Kavernen) eine invasive Mykose nahelegten oder alle anderen Therapieversuche fehlgeschlagen waren. Manche kulturellen Befunde (Candida im Urin, Aspergillus im Trachealsekret) wurden zudem nicht ernst genug genommen. Man fürchtete zu sehr die Nebenwirkungen der Antimykotika und entschloß sich spät und ungern zur "blinden" Therapie. Erst in den letzten zwei Jahren, aufgrund der Erfahrungen mit einigen, vielleicht vermeidbaren letalen Verläufen, etablierte sich die Praxis, früher und ungezielter mit systemischen Antimykotika zu behandeln. Es wurden nun auch regelmäßiger Kulturen angelegt, welche eine Candida-Kolonisation aufdecken konnten. Teilweise schlug diese Praxis ins andere Extrem um, und es wurde schon nach drei Tagen antibiotika-resistenten Fiebers ohne irgendeinen anderen Hinweis auf eine invasive Mykose systemisch antimykotisch behandelt. Dennoch zeigten die Erfahrungen, daß eine frühe Therapie nicht nur notwendig ist, will man eine Pilzinfektion erfolgreich unter Kontrolle bringen, sondern auch weit weniger mit Nebenwirkungen verbunden als angenommen. Es war in keinem Fall ein Anstieg des Kreatinins oder der Leberwerte zu sehen, was den Entschluß, eher einmal zu viel als

einmal zu wenig Antimykotika einzusetzen, bestärken sollte. Die regelmäßige Kontrolle dieser Parameter darf jedoch nicht vernachlässigt werden.

Bis heute war die kulturelle Überwachung lückenhaft und beschränkte sich in der Regel auf eine Routinekultur des Stuhls bei Beginn der antileukämischen Therapie. Darüber hinaus war die Diagnostik, empirische antimykotische Therapie und Prophylaxe nicht standardisiert, was öfters Auslassungen oder unnötige Verzögerungen zur Folge hatte. Die unten angegebenen Richtlinien sollen nun eine gewisse Vereinheitlichung ermöglichen. Bis zuverlässige serologische Methoden entwickelt sind, ist man zur sicheren Diagnose vorwiegend auf invasive Verfahren angewiesen, wie Ösophagoskopie, Gewinnung von Lungengewebe auf den verschiedensten Wegen (siehe Teil II), Hautbiopsie (329). Mit wenigen Ausnahmen (Tab. 21) wurden sie in unserem Kollektiv nicht durchgeführt, sollten aber in Zukunft zur Verbesserung der Diagnostik immer in Erwägung gezogen werden. Inwieweit auch hier ein standardisiertes Vorgehen sinnvoll ist, bleibt zukünftigen Erfahrungen vorbehalten. - Aber auch die serologischen Tests (vor allem die Antigen-Nachweise) sollten weiterentwickelt und vermehrt in die Diagnostik einbezogen werden. Die neuesten Ansätze sind recht vielversprechend (siehe Tab. 4 und 11), es fehlt aber noch an breiter klinischer Erfahrung.

(Zur Diskussion der Fälle siehe auch Teil III, C.)

B RICHTLINIEN ZUR CANDIDA-PROPHYLAXE, DIAGNOSTIK UND EMPIRISCHEN ANTIMYKOTISCHEN THERAPIE

Faßt man die Wirkung der heute zugänglichen prophylaktischen Antimykotika zusammen (Nystatin, Amphotericin B, Ketoconazol bzw. Miconazol), so ist festzustellen, daß keine

Substanz der anderen eindeutig überlegen ist, obgleich ein begrenzter Effekt bei allen vorhanden ist, wenn man sie genügend hoch dosiert. Im allgemeinen wird heute Ketoconazol bevorzugt, obwohl es seine großen Versprechungen nicht ganz gehalten hat (176). Weitere vergleichende Studien sind nötig, um das beste Medikament herauszufinden.

Ketoconazol sollte bei Kindern in einer Tagesdosis von 200 mg (Säuglinge eventuell 100 mg) gegeben werden. Man kann es auf die Zeit der Neutropenie beschränken (unter 1000 Neutrophile pro mm^3), im allgemeinen also auf die Induktionsphase bzw. Reinduktionsphase und die Knochenmarkstransplantationen. In Sonderfällen (anhaltende Knochenmarksaplasie, Antibiotikatherapie) soll es darüber hinaus in der Intensivphase verordnet werden. In den übrigen Phasen wird nur bei manifestem Mundsoor lokal behandelt. Von Vorteil ist die systemische Wirkung von Ketoconazol bei erfolgter Gewebsinvasion (ähnlich dem TMP-SMZ). Vorsicht ist gegenüber der Aspergillose geboten, da es in vitro und in vivo oft keine ausreichende Wirkung zeigt (149, 356). Eine Schwachstelle ist die Mundhöhle, und eine orale Candidiasis sollte frühestmöglich mit lokalen Therapeutika behandelt werden (z.B. Pyoktanin-Lösung). Ein vollkommener Schutz gegen lokale und invasive Mykosen ist nicht gewährleistet (siehe auch Teil III und IV), und so treten weitere Probleme in den Vordergrund: Die Überwachung, die weiterführende Diagnostik und die empirische Therapie mit systemischen Antimykotika.

Überwachungskulturen auf das Wachstum von Pilzen haben sich unter bestimmten Bedingungen als nützlich erwiesen, vor allem im Hinblick auf Keime wie *Candida tropicalis* oder *Aspergillus* (4, 323). Im Gegensatz zu bakteriellen Routine-Kulturen, die oft wenig Aussagekraft besitzen und das Antibiotika-Regime nicht beeinflussen (199), bieten mehrfach positive Pilzkulturen eine Entscheidungshilfe

bei der Frage, ob systemisch antimykotisch behandelt werden soll. Sinnvoll sind wöchentliche Kulturen von Stuhlproben, Urin, Mundhöhle, Nase, eventuell Sputum in der Phase der Neutropenie. Jeder zentrale Venenkatheter sollte auch auf Pilze untersucht werden, obgleich dessen Entfernung bei jedem Auftreten von Fieber nicht prinzipiell notwendig ist, wenn die Eintrittsstelle nicht infiziert ist (296). Bei positiven Überwachungskulturen kann eine Resistenzbestimmung (Flourzytosin!) weiteren Aufschluß bringen.

Fiebert ein Kind unter Neutropenie, sind mehrfache Blutkulturen und ein Röntgen-Thoraxbild obligat. Häufigere Röntgenkontrollen (ein- bis zweimal wöchentlich) können unter Umständen den Verdacht auf eine Superinfektion durch Pilze lenken (273, 280). Wegen des möglichen Augenbefalls im Rahmen einer Candida-Sepsis ist eine Fundoskopie unerläßlich. Bei anhaltendem Fieber und unklaren pulmonalen Infiltraten sollten in jedem Fall invasive diagnostische Maßnahmen diskutiert werden; sie sind im Kapitel "Aspergillosis" besprochen (Tab. 9). Bei älteren Kindern, die über anhaltende Schluckschmerzen oder retrosternale Schmerzen klagen, kann eine Ösophagoskopie eine Soor-Ösophagitis beispielsweise von einer Herpes-Ösophagitis abgrenzen (42) und das Ausmaß feststellen, welches unter Umständen systemische antimykotische Behandlung erforderlich macht (329). Schließlich kann eine Hautbiopsie bei verdächtigen makulo-papulösen Effloreszenzen zur Diagnose Candida- oder Aspergillus-Sepsis beitragen. Über Verlaufskontrollen von Infektionsparametern, wie z.B. quantitative CrP-Bestimmungen, liegen noch zu wenige Erfahrungen vor.

Sichere serologische Methoden - die Cryptococcus-Serologie ausgenommen - zur frühen Erfassung invasiver Mykosen liegen derzeit noch nicht vor, sind aber Gegenstand ausgiebiger Forschung. Bisher kann man aus keiner Methode allein die Indikation zur systemischen Amphotericin B-Therapie

ableiten (siehe Teil II). -

Aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten bleibt die rechtzeitige empirische antimykotische Therapie ein Ausweg zur Senkung der hohen Mortalitätsrate invasiver Mykosen. Wegweisend ist dazu die Studie Pizzos et al. (292, 294). Sie randomisierten prospektiv Kinder einer onkologischen Abteilung, die nach 7tägiger antibiotischer Behandlung immer noch fieberten und neutropenisch waren. Eine Gruppe erhielt ab dem achten Tag empirisch Amphotericin B intravenös. In diesem Kollektiv fanden Pizzo et al. eine signifikante Reduktion mykotischer Komplikationen: nur ein Kind entwickelte eine Sepsis mit einem Amphotericin B-resistenten Keim (*Petrellidium boydii*), während allein fünf Komplikationen durch Pilze in der Gruppe mit fortgeführter antibiotischer Therapie ohne Amphotericin B vorkamen. Außerdem entfieberten die Patienten der ersten Gruppe durchschnittlich nach drei Tagen, während die übrigen erst nach 5 bis 9 Tagen fieberfrei waren. Pizzo et al. (294) führen dies auf die frühe Kontrolle einer okkulten Infektion und/oder die Prävention einer Superinfektion zurück. Auch Stein et al. (358) fanden nach Einführung der empirischen Amphotericin B-Therapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie nach 7 Tagen antibiotika-resistentem Fieber keine tödlichen Mykosen mehr. Zuvor waren in einem vergleichbaren Zeitraum noch sechs Patienten an schweren Mykosen gestorben.

Commers und Pizzo (65) wiederholen ihre Ergebnisse und erwähnen, daß eine EORTC-Studie ähnliche Resultate zeigt. Hier wird allerdings bereits ab dem vierten Tag randomisiert. Pizzo et al. (294) zögern dagegen die Amphotericin-Gabe weiter hinaus, um eine Überbehandlung zu vermeiden. Diese Überlegung scheint durch einige Fälle unserer Studie bestätigt zu werden (siehe Teil III).

Bei jedem unklaren Fieber mit pulmonalen Infiltraten bieten sich drei Alternativen an:

- a) Invasive Diagnostik (z.B. offene Lungenbiopsie) zur Sicherung der Diagnose und gezielten Behandlung. Von Nachteil sind die Risiken eines invasiven Eingriffs bei den in aller Regel schwer kranken Kindern (Blutungen, Pneumothorax). Der Vorteil besteht in der Vermeidung der Nebenwirkungen von unnötig verordneten Medikamenten. Die Polypragmasie (Gabe von Antibiotika, Antimykotika, Viostatika) fällt weg.
- b) Ausbau der serologischen Diagnostik: sicherlich der beste und schonendste Weg; derzeit noch mit vielen Fehlerquellen behaftet und daher unzuverlässig, in Zukunft aber anzustreben.
- c) Empirische antimykotische Therapie mit dem Nachteil der Oberbehandlung (Inkaufnahme möglicher Nebenwirkungen, längere intravenöse Therapie) oder der Tendenz, aufgrund bestehender diagnostischer Unsicherheiten zu früh die Behandlung zu beenden, wenn eine Besserung oder Nebenwirkungen eintreten. - In Abwesenheit klarer diagnostischer Daten empfiehlt sich eine empirische Therapie mit Amphotericin B und Floucytosin nach 7 Tagen antibiotika-resistentem Fieber unter Neutropenie. Dabei sollte nach begründeter Meinung die antibiotische Therapie fortgeführt werden (296). Ebenso wichtig ist ein früher Beginn mit systemischen Antimykotika bei neu auftretendem Fieber unter (oder nach) antibiotischer Therapie (48, 330). Klinische Befunde wie retrosternale Schmerzen, auffällige oder gar typische Röntgen-Thorax-Bilder bzw. Hauterscheinungen sollten den Behandlungsbeginn vorverlegen. Auch positive Überwachungskulturen von Stuhl, Urin oder Mundhöhle können die Entscheidung stützen, vor Ablauf der sieben Tage systemische Antimykotika einzusetzen. Die einzelnen

Kulturen sollten jedoch - je nach Lokalisation - im betreffenden Falle immer kritisch bewertet werden. - Unterstützende Granulozytentransfusionen bei Neutropenie sind problematisch, da Wright et al. (414) letale Reaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Amphotericin B beschreiben. Überdies ist in der amerikanischen Literatur bisher kein eindeutiger Nachweis zu finden, daß Granulozytentransfusionen die Therapie einer invasiven Mykose günstig beeinflussen (330).

Durch genaue Kenntnis der möglichen Symptomatik invasiver Mykosen, erhöhte Aufmerksamkeit, strikte kulturelle Überwachung, Ausschöpfung der heute verfügbaren diagnostischen Methoden und rechtzeitige, notfalls empirische antimykotische Therapie läßt sich ein Teil der Todesfälle an schweren Pilzinfektionen (wenn auch nicht alle) vermeiden und somit die Gesamtprognose der Kinder mit akuter Leukämie noch verbessern. Damit wäre das Ziel dieser Arbeit vollauf erreicht.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Die durchgreifenden Erfolge bei der Behandlung akuter Leukämien im Kindesalter werden begleitet vom Risiko oft lebensbedrohlicher Komplikationen, welche Folge der intensiven Chemotherapie sind. Eine bedeutende Rolle spielen dabei die invasiven Mykosen: in den Vereinigten Staaten von Amerika haben heute etwa 20-30 % aller Patienten, die mit der Diagnose "akute Leukämie" sterben, eine autopsisch nachgewiesene invasive Mykose. In Europa sind die vier wichtigsten invasiven Pilzinfektionen, ihrer Häufigkeit nach: Candidiasis, Aspergillosis, Mucormycosis, Cryptococcosis. Sie zählen sämtlich zu den "opportunistischen" Mykosen und treten daher ganz vorwiegend unter immunsuppressiver Therapie auf. Sie entwickeln sich unter einer Reihe von prädisponierenden Faktoren, wie Granulozytopenie, Phagozyten-Funktionsstörung, Chemotherapie, Cortison, Bestrahlung, Antibiotikatherapie und parenteraler Ernährung über einen zentralen Venenkatheter. Diese Faktoren treffen regelmäßig bei der Behandlung einer akuten Leukämie zusammen.

Zwischen Dezember 1979 und Juni 1984 wurden 18 von 74 Kindern mit akuter Leukämie in der Universitäts-Kinderklinik München aufgrund des Verdachts auf eine invasive Mykose systemisch mit Amphotericin B und Flucytosin behandelt; zwei Kinder starben ohne spezifische Therapie an einer Candida-Sepsis bzw. einer Aspergillose. In 6 Fällen konnte eine invasive Mykose nachgewiesen werden: 5mal erst bei der Obduktion (Todesursache war jedesmal die invasive Mykose) und nur einmal intra vitam (diese Infektion wurde erfolgreich behandelt). Darüber hinaus erhielten 14 Kinder systemische Antimykotika, ohne daß letztlich eine invasive Mykose gesichert werden konnte: retrospektiv war sie in 8 Fällen wahrscheinlich, in 6 Fällen unwahrschein-

lich. Drei dieser 14 Kinder starben an den Komplikationen: eines an einer graft-versus-host-Reaktion, zwei mit unbekannter Ursache (keine Obduktion durchgeführt). - Drei Therapiephasen waren mit dem erhöhten Risiko einer invasiven Mykose behaftet: Induktionsphase, Rezidivtherapie, Knochenmarkstransplantation. Alle 20 Kinder hatten antibiotika-resistentes Fieber, die Mehrzahl Lungeninfiltrate mit Husten und Dyspnoe, einzelne retrosternale Schmerzen oder Schluckschmerzen. 28 % der Kinder mit systemischen Antimykotika bekamen mindestens einen Schüttelfrost auf Amphotericin B. Andere Nebenwirkungen waren erstaunlich selten; bei keinem Patienten stieg das Kreatinin an.

Bei 34 % aller Kinder mit akuter Leukämie zwischen 1976 und Juni 1984 entwickelte sich ein Mundsoor während irgendeiner Phase der Behandlung, meist wiederum in der Induktionsphase, der Rezidivtherapie oder der Knochenmarkstransplantation. Unter allgemeiner Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol trat ein Mundsoor häufiger auf. Nur in begrenztem Umfang verhinderten prophylaktische orale Antimykotika dessen Entstehung. Dabei war Amphotericin B aus unbekannten Gründen dem Nystatin überlegen; über Ketoconazol ließen sich aufgrund kleiner Fallzahlen keine Aussagen treffen.

Das klinische Bild einer invasiven Mykose ist äußerst vielfältig und die korrekte Diagnose zu Lebzeiten in Ermangelung pathognomonischer Symptome und Befunde mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Negative Kulturen sind häufig, und positive Kulturen weisen oft nur auf eine Kolonisation hin. Die Cryptococcus-Serologie ausgenommen, existieren noch keine zuverlässigen serologischen Methoden zur frühen Erfassung einer invasiven Pilzinfektion. Gegenwärtig wird an der Verfeinerung dieser Tests gearbeitet, dabei verspricht der Antigen-Nachweis für die Zukunft mehr als der Antikörper-Nachweis. Eine sichere und

schnelle Diagnose kann derzeit fast ausschließlich durch die Gewinnung von Gewebsmaterial mit Hilfe verschiedener invasiver Verfahren gestellt werden. Das ergiebigste Verfahren, die offene Lungenbiopsie, ist mit beachtenswerten Komplikationen (Pneumothorax, Blutungen) vergesellschaftet. Als mögliche Alternative bei unklarer Diagnose bleibt die empirische antimykotische Therapie nach 7 Tagen antibiotika-resistenten Fiebers oder anderen Hinweisen auf eine invasive Mykose (z.B. retrosternale Schmerzen, Entwicklung von Lungeninfiltraten unter Antibiotikatherapie - vor allem Rundherde oder Kavernen -, Candida in der Blutkultur). Nur durch eine frühzeitige Therapie kann die hohe Mortalität invasiver Mykosen gesenkt werden.

VII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aisner J, Schimpff SC, Hahn DM, Wiernik PH: Fungal infections in patients with cancer: Changing frequency associated with broad spectrum antibiotics. Clin.Res. 24: 339A, 1976.
- 2 Aisner J, Schimpff SC, Sutherland JC, Young VM, Wiernik PH: *Torulopsis glabrata* infections in patients with cancer: Increasing incidence and relationship to colonisation. Am.J.Med. 61: 32, 1976.
- 3 Aisner J, Schimpff SC, Wiernik PH: Treatment of invasive aspergillosis: Relation of early diagnosis and treatment in response. Ann.Intern.Med. 86: 539, 1977.
- 4 Aisner J, Murillo J, Schimpff SC, Steere AC: Invasive aspergillosis in acute leukemia: Correlation with nose cultures and antibiotic use. Ann.Intern.Med. 90: 4, 1979.
- 5 Allen JC (ed): Infection and the compromised host. Williams and Wilkins, Baltimore 1976.
- 6 Andrews CP, Weiner MH: Aspergillus antigen detection in bronchoalveolar lavage fluids from patients with invasive aspergillosis and aspergillomas. Am.J. Med. 73: 372, 1982.
- 7 Armstrong D, Chmel H, Singer C, Tapper M, Rosen PP: Non-bacterial infections associated with neoplastic disease. Eur.J.Cancer 11 (Suppl): 79, 1975.
- 8 Ashcraft KW, Leape LL: Candida sepsis complicating parenteral feeding. J.Am.Med.Ass. 212: 454, 1970.
- 9 Aslam PA, Eastridge CE, Hughes FA: Aspergillosis of the lung - an eighteen-year experience. Chest 59: 28, 1971.
- 10 Aur RJA, Simone JV, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, Pinkel D: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood 37: 272, 1971.
- 11 Aur RJA, Simone JV, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel D, Rivera G, Dahl GV, Wood A, Stagner S, Mason C: Childhood acute lymphocytic leukemia, Study VIII. Cancer 42: 2123, 1978.

- 12 Axelsen NH, Buckley HR, Drouhet E, Budtz-Jørgensen E, Hatte LT, Andersen PL: Crossed immunoelectrophoretic analysis of precipitins to *Candida albicans* in deep seated *Candida* infection: Possibilities for standardisation in diagnostic *Candida* serology. *Scand.J.Immunol.* 4 (Suppl 2): 217, 1975.
- 13 Axelsen NH: Analysis of human *Candida* precipitins by quantitative immunoelectrophoresis. *Scand.J.Immunol.* 5: 177, 1976.
- 14 Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DE, Murrmann SM: Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N.Engl.J.Med.* 289: 1209, 1973.
- 15 Baker RD: Mucormycosis - a new disease? *J.Am.Med.Ass.* 163: 805, 1957.
- 16 Baker RD: Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses. Mucormycosis, Aspergillosis, and Cryptococcosis. *Am.J.Clin. Pathol.* 37: 358, 1962.
- 17 Balandran L, Rothschild H, Pugh N, Seabury J: A cutaneous manifestation of systemic candidiasis. *Ann.Intern.Med.* 78: 400, 1973.
- 18 Bardare M, Pietrogrande MC, Tortorane AM: Treatment with Ketoconazole of mycoses in children - clinical and pharmacokinetic data. 13th Int. Congress of Chemotherapy, Vienna (Austria), 1983.
- 19 Bavisotto L, Maki DG: Does TMP-SMZ prophylaxis in acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) predispose to fungal infection? *Clin.Res.* 29: 726A, 1981.
- 20 Beal MF, O'Carroll CP, Kleinman GM, Grossman RI: Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 32: 473, 1982.
- 21 Bennett JE: Diagnosis and therapy of systemic mycoses in the immunosuppressed host. *Transpl.Proc.* 5: 1255, 1973.
- 22 Bennett JE: Chemotherapy of systemic mycoses. *N.Engl. J.Med.* 290: 30, 320, 1974.
- 23 Bennett JE: Flucytosine. *Ann.Intern.Med.* 86: 319, 1977.
- 24 Bennett JE. Diagnosis and management of candidiasis in the immunocompromised host. *Scand.J.Inf.Dis.* 16 (Suppl): 83, 1978.

- 25 Berkel I, Say B, Tinaztepe B: Pulmonary aspergillosis in a child with leukemia. N.Engl.J.Med. 269: 893, 1963.
- 26 Beyt BEjr, Cannon RO, Tuteur PG: Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in the immunocompromised host. South.Med.J. 71: 1164, 1978.
- 27 Bhaduri S, Kurrle E, Vanek E, Spanel R: Mucormycosis in the immunocompromised host. Infection 11: 170, 1983.
- 28 Blaschke-Hellmessen R, Rönisch P, Schäfer B: Verlaufsbeobachtungen zur mykologischen Überwachung von Kindern mit malignen Erkrankungen. Kinderärztl. Praxis 1: 43, 1981.
- 29 Bloomfield N, Gordon MA, Elmendorf DFjr: Detection of *Cryptococcus neoformans* antigen in body fluids by latex particle agglutination. Proc.Soc.Exp.Biol. Med. 114: 64, 1963.
- 30 Bodey GP, Nies BA, Mohberg NR, Freireich EJ: The effect of adrenal corticosteroid therapy on infections in leukemia. Am.J.Med.Sci. 250: 162, 1965.
- 31 Bodey GP: Fungal infections complicating acute leukemia. J.Chronic.Dis. 19: 667, 1966.
- 32 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. Ann.Intern.Med. 64: 328, 1966.
- 33 Bodey GP: The effect of Amphotericin B on the fungal flora in feces. Clin.Pharmacol.Ther. 10: 675, 1969.
- 34 Bodey GP, Rosenbaum B: Effect of prophylactic measures on the microbial flora of patients in protected environment units. Medicine 53: 209, 1974.
- 35 Bodey GP, Hersch EM, Valdivieso M, Feld R, Rodriguez V: Effects of cytotoxic and immunosuppressive agents on the immune system. Postgrad.Med. 58: 67, 1975.
- 36 Bodey GP: Infections in cancer patients. Cancer Treat. Rev. 2: 89, 1975.
- 37 Bodey GP, Rodriguez V: Protected environment-prophylactic antibiotic programmes; microbiological studies. Clin.Haematol. 5: 395, 1976.
- 38 Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G: Fever and infections in leukemia patients. A study of 494 consecutive patients. Cancer 41: 1610, 1978.

- 39 Boggs D, Williams AF, Howell A: Thrush in malignant neoplastic disease. Arch.Intern.Med. 107: 354, 1961.
- 40 Bolivar R, Gomez LG, Luna M, Hopfer R, Bodey GP: Aspergillus epiglottitis. Cancer 51: 367, 1983.
- 41 Borella L, Webster RG: The immunosuppressive effect of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. Cancer Res. 31: 420, 1971.
- 42 Brady CE, Hover AR: Esophagitis in immunocompromised patients: A diagnostic challenge. South.Med.J. 76: 1538, 1983.
- 43 Brincker H: Prophylactic treatment with Miconazole in patients highly predisposed to fungal infection. A placebo-controlled double-blind study. Acta Med.Scand. 204: 123, 1978.
- 44 Brincker H: Prevention of mycoses in granulocytopenic patients with prophylactic Ketoconazole treatment. Mykosen 26: 242, 1983.
- 45 Brody JL, Finch SC: Candida reacting antibodies in the serum of patients with lymphoma and related disorders. Blood 15: 830, 1960
- 46 Bulmer GS, Tacker JR: Phagocytosis of Cryptococcus neoformans by alveolar macrophages. Infect.Immun. 11: 73, 1975.
- 47 Burgess MA, DeGruchy GC: Septicaemia in acute leukaemia. Med.J.Aust. 1: 1113, 1969.
- 48 Burke PJ, Braine HG, Rathbun HK, Owens AH: The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia. John Hopkins Med.J. 139: 1, 1976.
- 49 Burke PS, Coltman CA. Multiple pulmonary aspergillomas in acute leukemia. Cancer 28: 1289, 1971.
- 50 Caligiuri P, MacMahon H, Courtney J, Weiss L: Opportunistic pulmonary aspergillosis with chest wall invasion. Plain film and computed tomographic findings. Arch.Intern.Med. 143: 2323, 1983.
- 51 Campbell AC, Hersey P, MacLennan ICM, Kay HEM, Pike MC: Immunosuppressive consequences of radiotherapy and chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. Brit.Med.J. 2: 385, 1973.

- 52 Campbell GD: Primary pulmonary cryptococcosis. *Am.Rev. Resp.Dis.* 94: 236, 1966.
- 53 Canham EM, Kennedy TC, Merrick TA: Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. *Cancer* 52: 325, 1983.
- 54 Caroline L, Rosner F, Kozinn PJ: Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in acute leukemia. *Blood* 34: 441, 1969.
- 55 Carpentieri U, Haggard ME, Lockart LH, Gustavson LP, Box QT, West EF: Clinical experience in prevention of candidiasis by Nystatin in children with acute lymphocytic leukemia. *J.Pediatr.* 92: 593, 1978.
- 56 Cech P, Stalder H, Widmann JJ, Rohner A, Miescher PA: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am.J.Med.* 66: 149, 1979.
- 57 Chan CSP, Tuazon CU, Lessin LS: Amphotericin B-induced thrombocytopenia. *Ann.Intern.Med.* 96: 332, 1982.
- 58 Chilcote RR, Baehner RL: Septicaemia in association with acute lymphoblastic leukemia. *J.Pediatr.* 94: 715, 1979.
- 59 Chilgren RA, Hong R, Quie PG: Human serum interactions with *Candida albicans*. *J.Immunol.* 101: 128, 1968.
- 60 Cho SY, Choi HY: Opportunistic fungal infection among cancer patients. *Am.J.Clin.Pathol.* 72: 617, 1979.
- 61 Chretien JH, Garagusi VF: Current management of fungal enteritis. *Med.Clin.North Am.* 66: 675, 1982.
- 62 Cline MJ: Drugs and phagocytosis. *N.Engl.J.Med.* 291: 1187, 1974.
- 63 Cline MJ, Lehrer RI, Territo MC, Golde DW: Monocytes and macrophages: Functions and diseases. *Ann. Intern.Med.* 88: 78, 1978.
- 64 Collins VP, Gellhorn A, Trimble JR: The coincidence of cryptococcosis and disease of the reticulo-endothelial and lymphatic system. *Cancer* 4: 883, 1951.
- 65 Commers JR, Pizzo PA: Empiric antifungal therapy in the management of the febrile-granulocytopenic cancer patient. *Ped.Inf.Dis.* 2: 56, 1983.

- 66 Cooper MR, DeChatelet LR, McCall CE: The in vitro effect of steroids on polymorphnuclear leukocyte metabolism. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 141: 986, 1972.
- 67 Craig JM, Farber S: The development of disseminated visceral mycosis during therapy for acute leukemia (abstr.). *Am.J.Path.Sci.Proc.* 29: 601, 1953.
- 68 Craven PC, Graybill JR, Jorgensen JH, Dismukes WE, Levine BE: High-dose Ketoconazole treatment of fungal infections of the central nervous system. *Ann.Intern.Med.* 98: 160, 1983.
- 69 Cronan J, Burrell M, Trepeta R: Aphthoid ulcerations in gastric candidiasis. *Radiology* 134: 607, 1980.
- 70 Curry CR, Quie PG: Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N.Engl.J. Med.* 285: 1221, 1971.
- 71 Curtis AM, Smith GJW, Ravin CE: Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology* 133: 17, 1979.
- 72 Daisy JA, Abrutyn EA, MacGregor RR: Inadvertent administration of intravenous fluids contaminated with fungus. *Ann.Intern.Med.* 91: 563, 1979.
- 73 DeGregorio MW, Lee WMF, Linker CA, Jacobs RA, Ries CA: Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am.J.Med.* 73: 543, 1982.
- 74 DeGregorio MW, Lee WMF, Ries CA: Candida infections in patients with leukemia: Ineffectiveness of Nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 50: 2780, 1982.
- 75 Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Sixma JJ, Verhoef J: Prevention of infection by Trimethoprim-Sulfamethoxazole plus Amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann.Intern.Med.* 95: 555, 1981.
- 76 Diamond RD, Root RK, Bennett JE: Factors influencing killing of *Cryptococcus neoformans* by human leukocytes in vitro. *J.Inf.Dis.* 125: 367, 1972.
- 77 Diamond RD, May JE, Kane M, Frank MM, Bennett JE: The role of late complement components and the alternate complement pathway in experimental cryptococcosis. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 144: 312, 1973.

- 78 Diamond RD, Bennett JE: Disseminated cryptococcosis in man: Decreased lymphocyte transformation in response to *Cryptococcus neoformans*. *J.Inf.Dis.* 127: 694, 1973.
- 79 Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann.Intern.Med.* 80: 176, 1974.
- 80 Diamond RD, Krzesicki R, Epstein B, Jao W: Damage to hyphal forms of fungi by human leukocytes in vitro. A possible host defense mechanism in aspergillosis and mucormycosis. *Am.J.Pathol.* 91: 313, 1978.
- 81 Diamond RD, Krzesicki R, Jao W: Damage to pseudohyphal forms of *Candida albicans* by neutrophils in the absence of serum in vitro. *J.Clin.Invest.* 61: 349, 1978.
- 82 Diamond RD, Krzesicki R: Mechanisms of attachment of neutrophils to *Candida albicans* pseudohyphae in the absence of serum, and of subsequent damage to pseudohyphae by microbicidal processes of neutrophils in vitro. *J.Clin.Invest.* 61: 360, 1978.
- 83 Dilworth JA, Mandell GL: Infections in patients with cancer. *Semin.Oncol.* 2: 349, 1975.
- 84 Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, Craven PC, Stevens DA, Stiller RL, Sarosi GA, Medoff G, et al.: Treatment of systemic mycoses with Ketoconazole: Emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. *Ann.Intern.Med.* 98: 13, 1983.
- 85 Dobias B: Moniliasis in pediatrics. *Am.J.Dis.Child.* 94: 234, 1957.
- 86 Edwards JE Jr, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS: Severe candidal infections: Clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. *Ann.Intern.Med.* 89: 91, 1978.
- 87 Eife R: Krankheits- und therapiebedingte Immunstörungen bei der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindesalters (ALL). *Klin.Pädiat.* 190: 28, 1978.
- 88 Ellis CA, Spivack ML: The significance of candidemia. *Ann.Intern.Med.* 67: 511, 1967.
- 89 Enzmann DR, Brant-Zawadzki M, Britt RH: CT of central nervous system infections in immunocompromised patients. *AJR* 135: 263, 1980.

- 90 Epstein J, Tuazon CU: Isolated lymphadenitis caused by *Candida albicans* in a patient with acute leukemia. *Arch.Intern.Med.* 141: 1697, 1981.
- 91 Estey E, Maksymiuk A, Smith T, Fainstein V, Keating M, McCredie KB, Freireich EJ, Bodey GP: Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of Sulfamethoxazole and Trimethoprim, Ketoconazole, and a combination of the two. *Arch. Intern.Med.* 144: 1562, 1984.
- 92 Evans HL, Kletzel M, Lawson RD, Frankel LS, Hopfer RL: Systemic mycosis due to *Trichosporon cutaneum*: A report of two additional cases. *Cancer* 45: 367, 1980.
- 93 Everett E, LaForce F, Eickhoff T: Serologic studies in suspected visceral candidiasis. *Arch.Intern.Med.* 135: 1075, 1975.
- 94 Ezdinli EZ, O'Sullivan DD, Wasser LP, Kim U, Stutzman L: Oral Amphotericin B for candidiasis in patients with hematologic neoplasms. *J.Am.Med.Ass.* 242: 258, 1979.
- 95 Fasel J, Seeliger HPR: Serodiagnostik der *Candida*-Infektionen. *Mykosen* 26: 109, 1983.
- 96 Fearon DT, Austen KF: The alternative pathway of complement. A system for host resistance to microbial infection. *N.Engl.J.Med.* 303: 259, 1980.
- 97 Feigin RD, Shearer WT: Opportunistic infections in children. *J.Pediatr.* 87: 507, 677, 852, 1975.
- 98 Ferrari FA, Pagani A, Marconi M, Stefanoni R, Siccardi AG: Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob.Agents Chemother.* 17: 87, 1980.
- 99 Filice G, Yu B, Armstrong D: Immunodiffusion and agglutination for *Candida* in patients with neoplastic disease: Inconsistent correlation of results with invasive infections. *J.Inf.Dis.* 135: 349, 1977.
- 100 Finch R: Immunomodulating effects of antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 691, 1980.
- 101 Fine JD, Miller JA, Harrist TJ, Haynes HA: Cutaneous lesions in disseminated candidiasis mimicking ecthyma gangrenosum. *Am.J.Med.* 70: 1133, 1981.

- 102 Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JWM: Invasive aspergillosis: Progress in early diagnosis and treatment. *Am.J.Med.* 71: 571, 1981.
- 103 Folb PI, Trounce JR: Immunological aspects of Candida infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. *Lancet* 2: 1112, 1970.
- 104 Ford S, Baker RD, Friedman L: Cellular reactions and pathology in experimental disseminated aspergillosis. *J.Inf.Dis.* 118: 370, 1968.
- 105 Fraser DW, Ward JI, Ajello L, Plikaytis BD: Aspergillosis and other system mycoses. The growing problem. *J.Am.Med.Ass.* 242: 1631, 1979.
- 106 Freeman AI, Pantazopoulos N, DeCastro L, Sinks LF: Infections in children with acute leukemia. *Med. Pediatr.Oncol.* 1: 167, 1975.
- 107 Frei E, Levine RH, Bodey GP, Morse EE, Freireich EJ: The nature and control of infections in patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 25: 1511, 1965.
- 108 Frenkel JK: Role of corticosteroids as predisposing factors in fungal diseases. *Lab.Invest.* 11: 1192, 1962.
- 109 Friedrich W, Radl H: Sepsis aspergillosa bei einem 10 Monate alten Mädchen. *Münchn.Med.Wschr.* 105: 2066, 1963.
- 110 Gaensler EA, Carrington CB: Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: Clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann.Thoracic Surg.* 30: 411, 1980.
- 111 Gefter WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT: "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: A new look at the spectrum of Aspergillus infection of the lung. *Radiology* 140: 313, 1981.
- 112 Gelfand JA, Hurley DL, Fauci AS, Frank MM: Role of complement in host defense against experimental disseminated candidiasis. *J.Inf.Dis.* 138: 9, 1978.
- 113 Gemeinhardt H: Endomykosen des Menschen. Stuttgart/N. York (G. Fischer), 1976.
- 114 Gentry LO, McNitt TR, Kaufman L: Use and value of serological tests for the diagnosis of systemic candidiasis in cancer patients: A prospective study of 146 patients. *Current Microbiology* 1: 239, 1978.

- 115 Gentry LO, Wilkinson ID, Lea AS, Price MF: Latex agglutination test for detection of Candida antigen in patients with disseminated disease. *Eur.J.Clin. Microbiol.* 2: 122, 1983.
- 116 George SL, Aur RJA, Mauer AM, Simone JV: A reappraisal of the result of stopping therapy in childhood leukemia. *N.Engl.J.Med.* 300: 269, 1979.
- 117 Gercovich FG, Richman SP, Rodriguez V, Luna M, McCredie KB, Bodey GP: Successful control of systemic *Aspergillus niger* infections in two patients with acute leukemia. *Cancer* 36: 2271, 1975.
- 118 Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz Sh, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA: Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann. Intern.Med.* 100: 345, 1984.
- 119 Ginsburg CH, Braden GL, Tauber AI, Trier JS: Oral Clotrimazole in the treatment of esophageal candidiasis. *Am.J.Med.* 71: 891, 1981.
- 120 Glasser L: Phagocytosis in acute leukemia. *Cancer* 45: 1365, 1980.
- 121 Glew RH, Buckley HR, Rosen HM, Moellering RC, Fischer JE: Serologic tests in the diagnosis of systemic candidiasis. *Am.J.Med.* 64: 586, 1978.
- 122 Gloor HH, Löffler A, Scholer HJ: Mucormykosen. *Path.et Microbiol.* 24: 1043, 1961.
- 123 Gold JWM, Fisher BD, Yu B, Chein N, Armstrong D: Diagnosis of invasive aspergillosis by passive hemagglutination assay of antibody. *J.Inf.Dis.* 142: 87, 1980.
- 124 Gold JWM, Wong B, Bernard EM, Kiehn TE, Armstrong D: Serum arabinitol/creatinine ratios in invasive candidiasis. *J.Inf.Dis.* 147: 504, 1983.
- 125 Gold JWM: Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. *Am.J.Med.* 76: 458, 1984.
- 126 Goldstein E, Hoepfich PD: Problems in the diagnosis and treatment of systemic candidiasis. *J.Inf.Dis.* 125: 190, 1972.
- 127 Gowing NFC, Hamlin IME: Tissue reactions to *Aspergillus* in cases of Hodgkin's disease and leukemia. *J.Clin.Pathol.* 13: 396, 1960.

- 128 Greene R: The pulmonary aspergillosis: Three distinct entities or a spectrum of disease? *Radiology* 140: 527, 1981.
- 129 Greenfield RA, Bussey MJ, Stephens JL, Jones JM: Serial enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to *Candida* antigens during induction chemotherapy for acute leukemia. *J. Inf. Dis.* 148: 275, 1983.
- 130 Greenman RL, Goodall PT, King DL: Lung biopsy in immunocompromised hosts. *Am. J. Med.* 59: 488, 1975.
- 131 Gruhn JG, Sanson J: Mycotic infections in leukemia. Patients at autopsy. *Cancer* 16: 61, 1963.
- 132 Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, Hess CE, Sande MA: Double-blind randomized study of prophylactic Trimethoprim/Sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am. J. Med.* 74: 934, 1983.
- 133 Guentzel MN, Herrera C: Effects of compromising agents on candidosis in mice with persistent infections initiated in infancy. *Infect. Immun.* 35: 222, 1982.
- 134 Guiot H, Van der Meer J, Van Furth R: Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: Infection in patients with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria. *J. Inf. Dis.* 143: 644, 1981.
- 135 Gunasekaran M, Hughes WT, Wilber RB: Rapid diagnosis of systemic candidiasis in children with cancer by pyrolysis gas liquid chromatography. *Mycopathologia* 84: 17, 1983.
- 136 Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GKM: Granulocytopenia in hospitalized patients. 1. Prognostic factors and etiology of fever. *Am. J. Med.* 64: 121, 1978.
- 137 Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Harding GKM, Ronald AR: A prospective controlled investigation of prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am. J. Med.* 66: 248, 1979.
- 138 Haas RJ, Janka GE, Helmig M, Netzel B: Die akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter. *Münchn. Med. Wschr.* 122: 301, 1980.
- 139 Haas RJ, Janka GE, Netzel B, Helmig M: Münchener Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leuk-

ämie im Kindesalter (ALL 77-01). Klin.Pädiat.
193: 137, 1981.

- 140 Haas RJ, Lindemann S, Janka GE, Betke K: Infektionsprophylaxe bei akuter Leukämie im Kindesalter. In: Kienitz/Adam (Hrsg): Antibiotikaprophylaxe in der Pädiatrie. Stuttgart/N.York (G.Fischer), 1982, p. 154.
- 141 Hagbin M, Tan ChC, Clarkson BD, Mikë V, Burchenal JH, Murphy ML: Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (L-2 Protocol). Cancer 33: 1491, 1974.
- 142 Hahn DM, Schimpff SC, Fortner CL, Smyth AC, Young VM, Wiernik PH: Infection in acute leukemia patients receiving oral nonabsorbable antibiotics. Anti-microb.Agents Chemother. 13: 958, 1978.
- 143 Hann HWL, London WTh, Evans AE, Hann RS: Leukocyte migration inhibition of leukemia associated antigen in children with acute leukemia and their family members. Cancer 46: 293, 1980.
- 144 Hann IM, Corringham R, Keaney M, Noone P, Fox J, Szawatkowski M, Prentice HG, Blacklock HA, Shannon M, Gascoigne E, Boesen E, Hoffbrand AV: Ketoconazole versus Nystatin plus Amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. Lancet 1: 826, 1982.
- 145 Harris RE, McCallister JA, Allen SA, Barton AS, Baehner RL: Prevention of pneumocystis pneumonia. Am.J. Dis.Child. 134: 35, 1980.
- 146 Hart PD, Russel jr E, Remington JS: The compromised host and infection: II Deep fungal infection. J.Inf.Dis. 120: 169, 1969.
- 147 Hausdorf G, Erttmann R: Invasive Aspergillose mit intrapulmonalem Pilzball im Kindesalter. Klin. Pädiat. 195: 129, 1983.
- 148 Haverkos HW, Dowling JN, Paskulle AW, Myerowitz RL, Lerberg DB, Hakala TR: Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. Cancer 52: 1093, 1983.
- 149 Heel RC, Brogden RN, Carmine A, Morley PA, Speight TM, Avery GS: Ketoconazole: A review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. Drugs 23: 1, 1982.

- 150 Heenan PJ, Dawkins RL: Cryptococcosis and multiple squamous cell tumors associated with a T-cell defect. *Cancer* 47: 291, 1981.
- 151 Heidemann HTh, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA: Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am.J.Med.* 75: 476, 1983.
- 152 Hennes (hrsg): Epidemiologie, Diagnose, Klinik und Therapie systemischer Pilzkrankungen. *Chemother.* 22 (Suppl), Karger 1976.
- 153 Henze G, Langermann HJ, Brämswig J, Breu H, Gadner H, Schellong G, Welte K, Riehm H: Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der ALL bei Kindern und Jugendlichen. *Klin.Pädiat.* 193: 145, 1981.
- 154 Henze G, Aldenhoff P, Stephani U, Grosse G, Kazner E, Staib F: Successful treatment of pulmonary and cerebral aspergillosis in an immunosuppressed child. *Eur.J.Pediatr.* 138: 263, 1982.
- 155 Henze G: Die akute lymphoblastische Leukämie. In: Onkologie (Red. B.Kornhuber), Pädiatrie, Weiter- und Fortbildung. Berlin/Heidelberg/N.York (Springer), 1984, p. 1.
- 156 Hermann J und Mitarb.: Der Pilzbefall als prognostischer Faktor bei Kindern mit bösartigen Erkrankungen. *Kinderärztl.Praxis* 45: 481, 1977.
- 157 Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. Causes of death in acute leukemia. A ten year study of 414 patients from 1954-1963. *J.Am.Med.Ass.* 193: 105, 1965.
- 158 Hersh EM, Wong VG, Freireich EJ: Inhibition of local inflammatory response in man by antimetabolites. *Blood* 27: 38, 1966.
- 159 Hersh EM, Oppenheim JJ: Inhibition of in vitro lymphocyte transformation during chemotherapy in man. *Cancer Res.* 27: 98, 1967.
- 160 Hersh EM, Whitecar jr JP, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ: Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. *N.Engl.J.Med.* 285: 1211, 1971.
- 161 Hersh EM, Gutterman JU, Mavligit GM: Effect of haematological malignancies and their treatment on host defense factors. *Clin.Haematol.* 5: 425, 1976.

- 162 Hickey WF, Sommerville LH, Schoen FJ: Disseminated *Candida glabrata*. Report of a uniquely severe infection and a literature review. *Am.J.Clin.Pathol.* 80: 724, 1983.
- 163 Ho K, Williams A, Gronseth G, Aldrich M: Spinal cord swelling and candidiasis. A case report. *Neuroradiology* 24: 117, 1982.
- 164 Höffken G, Lode H: Systemische antimykotische Therapie. *Dtsch.Med.Wschr.* 107: 1446, 1982.
- 165 Hoeprich PD, Martin CH: Effects of Tetracycline, Polymixin B and Rifampicin on phagocytosis. *Clin. Pharmacol.Ther.* 11: 418, 1970.
- 166 Hoeprich PD (ed): *Infectious Diseases*, 3rd ed. Philadelphia/Cambridge/N.Y./Hagerstown (Harper+Row), 1983. Chap. Candidosis, Cryptococcosis.
- 167 Holland E, Simone JV, Johnson WW: Remission fatalities in childhood acute leukemia. *Proc.Am.Assoc.Cancer Res.* 11: 38, 1970.
- 168 Holland JF, Senn H, Banerjee T: Quantitative studies of localized leukocyte mobilization in acute leukemia. *Blood* 37: 499, 1971.
- 169 Hook EW, Mandell GL, Gwaltney jr JM, Sandl MA: *Current concepts of infectious diseases*. N.Y./London/Sydney/Toronto (J.Wiley+sons), 1977.
- 170 Hoppin EC, McCoy EL, Rinaldi MG: Opportunistic mycotic infection caused by *Chaetomium* in a patient with acute leukemia. *Cancer* 52: 555, 1983.
- 171 Hughes WT: Fatal infections in childhood leukemia. *Am.J.Dis.Child.* 122: 283, 1971.
- 172 Hughes WT, Smith DR: Infections during induction of remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 31: 1008, 1973.
- 173 Hughes WT: Infection maladies of children with cancer. *Paediatrician* 1: 298, 1973.
- 174 Hughes WT, Feldman S, Cox F: Infection diseases in children with cancer. *Ped.Clin.North Am.* 21: 583, 1974.
- 175 Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, Feldman S, Verzosa MS, Aur RJA, Pratt Ch, George SL: Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N.Engl.J.Med.* 297: 1419, 1977.

- 176 Hughes WT, Bartley DL, Patterson GG, Tufenkeji H:
Ketoconazole and candidiasis. A controlled study.
J.Inf.Dis. 147: 1060, 1983.
- 177 Humphrey DM, Weiner MH: Candidal antigen detection in
pulmonary candidiasis. Am.J.Med. 74: 630, 1983.
- 178 Hutter RVP, Collins HS: The occurrence of opportunistic
fungal infections in a cancer hospital. Lab.Invest.
11: 1035, 1962.
- 179 Jacobs MI, Magid MS, Jarowski CI: Disseminated candidia-
sis. Newer approaches to early recognition and
treatment. Arch.Dermatol. 116: 1277, 1980.
- 180 Jones JM: Granulomatous hepatitis due to Candida albi-
cans in patients with acute leukemia. Ann.Intern.
Med. 94: 475, 1981.
- 181 Jones PG, Kauffman CA, McAuliffe LS, Liepman MK, Berg-
man AG: Efficacy of Ketoconazole v Nystatin in
prevention of fungal infections in neutropenic
patients. Arch.Intern.Med. 144: 549, 1984.
- 182 Kantarjian HM, Saad MF, Estey EH, Sellin RV, Samaan NA:
Hypercalcemia in disseminated candidiasis.
Am.J.Med. 74: 721, 1983.
- 183 Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D: Cryptococcosis in a
cancer hospital. Clinical and pathological cor-
relates in forty-six patients. Cancer 39: 2265,
1977.
- 184 Kassner EG, Kaufman SH, Yoon JJ, Simiglia M, Kozinn PJ,
Goldberg PL: Pulmonary candidiasis in infants:
Clinical, radiologic, and pathologic features.
AJR 137: 707, 1981.
- 185 Kauffman CA, Liepman MK, Bergman AG, Mioduszewski J:
Trimethoprim/Sulfamethoxazole prophylaxis in
neutropenic patients. Am.J.Med. 74: 599, 1983.
- 186 Kauffman CA, Jones PG, Berman AG, McAuliffe LS, Liep-
man MK: Effect of prophylactic Ketoconazole and
Nystatin on fungal flora. Mykosen 27: 165, 1984.
- 187 Kaufman L, Blumer S: Cryptococcosis: The awakening
giant. PAHO, Sci.Publ.No 356: 176, 1977.
- 188 Kaur P, Schulof RS, Miller DR, Steinherz P, Good RA,
Gupta S: Immunoregulation by blasts from null cell
and T-cell leukemia. Cancer 49: 43, 1982.

- 189 Kerkering TM, Espinel-Ingroff A, Shadomy S: Detection of *Candida* antigenemia by counterimmunoelectrophoresis in patients with invasive candidiasis. *J.Inf.Dis.* 140: 659, 1979.
- 190 Keye JDjr, Magee WE: Fungal diseases in a general hospital. *Am.J.Clin.Pathol.* 26: 1235, 1956.
- 191 Kiehn TE, Bernard EM, Gold JWM, Armstrong D: Candidiasis: Detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol, a fungal metabolite, in human serum. *Science* 206: 577, 1979.
- 192 Kirkpatrick CH, Rich RR, Bennett JE: Chronic mucocutaneous candidiasis: Model-building in cellular immunity. *Ann.Intern.Med.* 74: 955, 1971.
- 193 Klebanoff SJ: Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *J.Bacteriol.* 95: 2131, 1968.
- 194 Klebanoff SJ: The iron-H₂O₂-iodide cytotoxic system. *J.Exp.Med.* 156: 1262, 1982.
- 195 Klein D, Gamsu G: Thoracic manifestations of aspergillosis. *AJR* 134: 543, 1980.
- 196 Klein JJ, Watanakunakorn C: Hospital acquired fungemia. *Am.J.Med.* 67: 51, 1979.
- 197 Knight L, Fletscher J: Growth of *Candida albicans* in saliva: Stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J.Inf.Dis.* 123: 371, 1971.
- 198 Kozinn PJ, Galen RS, Taschdjian CL, Goldberg PL, Protzman W, Kozinn MA: The precipitin test in systemic candidiasis. *J.Am.Med.Ass.* 235: 628, 1976.
- 199 Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witebsky F, Wesley R: Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am.J.Med.* 72: 561, 1982.
- 200 Kramer BS, Carr DJ, Rand KH, Pizzo PA, Johnson A, Robichaud KJ, Yucha JB: Prophylaxis of fever and infection in adult cancer patients. *Cancer* 53: 329, 1984.
- 201 Krause W, Mathies H, Wulf K: Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1: 598, 1969.

- 202 Kreth HW: Immunologische Aspekte der Infektabwehr.
In: Kienitz/Adam (hrsg): Antibiotika-Prophylaxe
in der Pädiatrie. Stuttgart/N.York (G.Fischer),
1982, p. 11.
- 203 Krick JA, Remington JS: Opportunistic invasive fungal
infections in patients with leukemia and lymphoma.
Clin.Haematol. 5: 249, 1976.
- 204 Krol TC, o'Keefe P: Brachial plexus neuritis and fatal
hemorrhage following Aspergillus-infection of a
Hickman catheter. Cancer 50: 1214, 1982.
- 205 Kurrle E: Infektprophylaxe bei der Induktionstherapie
akuter Leukämien. Klin.Wschr. 59: 1075, 1981.
- 206 Kurrle E, Bhaduri S, Krieger D, Pflieger H, HeimpeI H:
Antimicrobial prophylaxis in acute leukemia. Pro-
spective randomised study comparing two methods.
Klin.Wschr. 61: 691, 1983.
- 207 Lampert F: Ergebnisse der Memphis-Studie VII ("Pinkel-
Therapie") bei 659 Kindern mit ALL. Klin.Pädiat.
190: 57, 1978.
- 208 Landau JW, Newcomer VD, Schulz J: Aspergillosis: Report
of two instances in children associated with acute
leukemia and review of the pertinent literature.
Mycopathol.Mycol.Appl. 20: 177, 1963.
- 209 Lang K, Oberhoffer G, Seeliger HPR: Ober Pilzbefunde
im Stuhl und Urin unter antibiotischer Therapie.
Z.Kinderheilk. 84: 69, 1960.
- 210 Lannigan R, Meynell MJ: Moniliasis in acute leukemia.
J.Clin.Pathol. 12: 157, 1959.
- 211 Lehmann PF, Gibbons J, Senitzer D, Ribner BS, Freimer
EH: T-lymphocyte abnormalities in disseminated
histoplasmosis. Am.J.Med. 75: 790, 1983.
- 212 Lehrer RI, Cline MJ: Leukocyte myeloperoxidase defi-
ciency and disseminated candidiasis: The role of
myeloperoxidase in resistance to Candida infection.
J.Clin.Invest. 48: 1478, 1969.
- 213 Lehrer RI, Cline MJ: Interaction of Candida albicans
with human leukocytes and serum. J.Bacteriol.
98: 996, 1969.
- 214 Lehrer RI: Measurement of candidacidal activity of
specific leukocyte types in mixed cell populations.
I. Normal, myeloperoxidase-deficient, and chronic

- granulomatous disease neutrophils. Infect.Immun. 2: 42, 1970.
- 215 Lehrer RI, Jan RG: Interaction of *Aspergillus fumigatus* spores with human leukocytes and serum. Infect. Immun. 1: 345, 1970.
- 216 Lehrer RI: Inhibition by sulfonamides of the candidacidal activity of human neutrophils. J.Clin. Invest. 50: 2498, 1971.
- 217 Lehrer RI, Cline MJ: Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer. Cancer 27: 1211, 1971.
- 218 Lehrer RI, Ladra KM, Hake RB: Nonoxidative fungicidal mechanisms of mammalian granulocytes: Demonstration of components with candidacidal activity in human, rabbit, and guinea pig leukocytes. Infect. Immun. 11: 1226, 1975.
- 219 Lehrer RI: The fungicidal mechanism of human monocytes. I. Evidence for myeloperoxidase-linked and myeloperoxidase-independent candidacidal mechanisms. J.Clin.Invest. 55: 338, 1975.
- 220 Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ: Mucormycosis. Ann.Intern.Med. 93: 93, 1980.
- 221 Leventhal BG, Cohen P, Triem SC: Effect of chemotherapy on the immune response in acute leukemia: A review. Israel J.Med.Sci. 10: 866, 1974.
- 222 Levi JA, Vincent PC, Jerinis F, Lind DE, Gunz FW: Prophylactic oral antibiotics in the management of acute leukemia. Med.J.Aust. 1: 1025, 1973.
- 223 Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, Hauser J, Preisler H, Goldstein IM, Seidler F, Simone R, Perry S, Bennett JE, Hendersen ES: Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. N.Engl.J.Med. 288: 477, 1973.
- 224 Levine AS, Schimpff SC, Graw RG, Young RC: Haematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. Semin.Haematol. 11: 141, 1974.
- 225 Levine AS. Protected environment - prophylactic antibiotic programmes; clinical studies. Clin.Haematol. 5: 409, 1976.

- 226 Levitz SM, Diamond RD: Killing of *Aspergillus fumigatus* spores and *Candida albicans* yeast phase by the iron-hydrogen peroxide-iodide system: Comparison with the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *Infect.Immun.* 43: 1100, 1984.
- 227 Levy ES, Cohen DB: Systemic moniliasis and aspergillosis complicating corticotropin therapy. *Arch. Intern.Med.* 95: 118, 1955.
- 228 Lewis JL, Rabinovich S: The wide spectrum of cryptococcal infections. *Am.J.Med.* 53: 315, 1972.
- 229 Libshitz HI, Pagani JJ: Aspergillosis and mucormycosis: Two types of opportunistic fungal pneumonia. *Radiology* 140: 301, 1981.
- 230 Lin HS, Medoff G, Kobayashi GS: Effects of Amphotericin B on macrophages and their precursor cells. *Antimicrob.Agents Chemother.* 11: 154, 1977.
- 231 Lindemann S: Infektionen und Todesursachen bei der Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindesalter. *Inauguraldiss. a.d. Ludw.Max.Univ. München*, 1979.
- 232 Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, Loscalzo J: Candidal infection in the central nervous system. *Am.J.Med.* 76: 101, 1984.
- 233 Louria DB, Fallon N, Browne HG: The influence of cortisone on experimental fungus infections in mice. *J.Clin.Invest.* 39: 1435, 1960.
- 234 Louria DB, Stiff DP, Bennett B: Disseminated moniliasis in the adult. *Medicine* 41: 307, 1962.
- 235 Louria DB, Brayton RG: Behaviour of *Candida* cells in leukocytes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 115: 93, 1964.
- 236 Louria DB, Brayton RG: A substance in blood lethal for *Candida albicans*. *Nature (London)* 201: 309, 1964.
- 237 Louria DB, Blevins A, Armstrong D, Burdick R, Lieberman P: Fungemia caused by "nonpathogenic" yeasts. *Arch.Intern.Med.* 119: 247, 1967.
- 238 Louria DB: Defenses against *Candida* infections. *Int.J. Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1: 309, 1976.
- 239 Luft FC, Rissing JP, White A, Brooks GF: Infections or neoplasms as cause of prolonged fever in cancer patients. *Am.J.Med.Sci.* 272: 65, 1976.

- 240 Luke JL, Bolande RP, Gross S: Generalized aspergillosis and *Aspergillus* endocarditis in infancy. Report of a case. *Pediatrics* 31: 115, 1963.
- 241 Lynch JP: Approach to the immunocompromised patient with pulmonary infiltrates. *Int.J.Dermatol.* 19: 577, 1980.
- 242 MacGregor RR, Spagnuolo PJ, Lentnek AL: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin, measured with an assay system. *N.Engl.J. Med.* 291: 642, 1974.
- 243 Maksymiuk AW, Estey E, Keating MJ, McKelvey EM, Bodey GP: Infection prophylaxis during remission induction of acute leukemia. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 22: 415, 1981.
- 244 Malcom LG, Vogler WR, Winton EF: A phase III trial comparing Ketoconazole and Nystatin in the prevention of oral candidiasis and invasive fungal infections in the neutropenic immunosuppressed patient. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1: 67, 1982.
- 245 Mandell G: Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on phagocytic and microbicidal function of the polymorphnuclear leukocyte. *Rev.Infect.Dis.* 4: 683, 1982.
- 246 Mandell GL, Rubin W, Hook EW: The effect of an NADH oxidase inhibitor (hydrocortisone) on polymorph-nuclear leukocyte bactericidal activity. *J.Clin. Invest.* 49: 1381, 1970.
- 247 Mansour A, Gelfand EW: A new approach to the use of antifungal agents in infants with persistent oral candidiasis. *J.Pediatr.* 98: 161, 1981.
- 248 Mason WH, Siegel SE, Tucker BL: Diagnostic open lung biopsy for diffuse pulmonary disease in immunocompromised pediatric patients. *Am.J.Ped.Hematol. Oncol.* 4: 355, 1982.
- 249 McBride RA, Corson JM, Dammin GJ: Mucormycosis. Two cases of disseminated disease with cultural identification of *Rhizopus*: Review of literature. *Am.J.Med.* 28: 832, 1960.
- 250 McDonald F, Odds FC: Inducible proteinase of *Candida albicans* in diagnostic serology and in the pathogenesis of systemic candidiasis. *J.Med.Microbiol.* 13: 423, 1980.

- 251 Meckstroth KL, Reiss E, Keller JW, Kaufman L: Detections of antibodies and antigenemia in leukemic patients with candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. *J.Inf.Dis.* 144: 24, 1981.
- 252 Medoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N.Engl.J.Med.* 302: 145, 1980.
- 253 Meeker TC, Siegel MS, Shiota FM, Crowley JJ, McGuffin RW: Toxicity of Amphotericin B, Miconazole and Ketoconazole to human progenitor cells in vitro. *Antimicrob.Agents Chemother.* 23: 169, 1983.
- 254 Meinhof W: Mykologische Komplikationen bei immunsuppressiver Behandlung. *Mykosen* 13: 423, 1970.
- 255 Merkow LP, Epstein SM, Sidransky H, Verney E, Pardo M: The pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis. *Am.J.Pathol.* 62: 57, 1971.
- 256 Meunier-Carpentier F, Armstrong D: Candida antigenemia, as detected by passive hemagglutination inhibition, in patients with disseminated candidiasis or Candida colonisation. *J.Clin.Microbiol.* 13: 10, 1981.
- 257 Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D: Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am.J.Med.* 71: 363, 1981.
- 258 Meunier-Carpentier F, Cruciani M, Klastersky J: Oral prophylaxis with Miconazole or Ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 19: 43, 1983.
- 259 Meunier-Carpentier F: Treatment of mycoses in cancer patients. *Am.J.Med.* 74 (Suppl 1B): 74, 1983.
- 260 Meunier-Carpentier F: Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am.J.Med.* 76: 652, 1984.
- 261 Meyer RD, Rosen P, Armstrong D: Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. *Ann.Intern.Med.* 77: 871, 1972.
- 262 Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B: Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am.J.Med.* 54: 6, 1973.
- 263 Michalak DM, Cooney DR, Rhodes KH, Telander RL, Kleinberg F: Gastrointestinal mucormycoses in

- infants and children: A cause of gangrenous intestinal cellulitis and perforation. *J.Pediatr. Surg.* 15: 320, 1980.
- 264 Miller GG, Witwer MW, Brande AI, Davis ChE: Rapid identification of *Candida albicans* septicemia in man by gas-liquid chromatography. *J.Clin.Invest.* 54: 1235, 1974.
- 265 Miller TE, North DK: Clinical infections, antibiotics and immunosuppression: A puzzling relationship. *Am.J.Med.* 71: 334, 1981.
- 266 Mills SA, Wolfe WG: Opportunistic infections of the lung. *Surg.Clin.North Am.* 60: 913, 1980.
- 267 Mirsky HS, Cuttner J: Fungal infection in acute leukemia. *Cancer* 30: 348, 1972.
- 268 Moeschlin S, Zurukzoglu W, Crabbé J: Untersuchungen über den Einfluß von Cortison und ACTH auf die Phagozytose der Leukozyten und Makrophagen. *Acta Haematol.* 9: 277, 1953.
- 269 Morelli R, Rosenberg LT: Role of complement during experimental *Candida* infection in mice. *Infect. Immun.* 3: 521, 1971.
- 270 Müller H-L: Serologische Diagnostik der Mykosen. *Klinikerarzt* 7: 638, 1978.
- 271 Murray BE, Rensimer FR, DuPont HL: Emergence of high-level Trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *N.Engl.J.Med.* 306: 130, 1982.
- 272 Myerowitz RL, Pazin GJ, Allen CM: Disseminated candidiasis: Changing incidence, underlying disease, and pathology. *Am.J.Clin.Pathol.* 68: 29, 1977.
- 273 Myerowitz RL: Invasive pulmonary and disseminated aspergillosis. In: Myerowitz RL: The pathology of opportunistic infections. N.York (Raven Press), 1983, p. 115.
- 274 Nahmias A, O'Reilly RJ: Immunology of human infection. N.York/London (Plenum Medical Book Company), 1981.
- 275 Nalesnik MA, Myerowitz RL, Jenkins R, Lenkey J, Herbert D: Significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J.Clin. Microbiol.* 11: 370, 1980.

- 276 Noone P, Szawatkowski M, Atukorala SD: Diagnosis and treatment of systemic Candida infections. Roy.Soc. Med.Int.Congress and Sympos.Series 45: 15, London (Academic Press), 1981.
- 277 North RJ: Suppression of cell-mediated immunity to infection by an antimetabolic drug: Further evidence that migrant macrophages express immunity. J.Exp.Med. 132: 535, 1970.
- 278 North RJ: The action of cortisone acetate on cell mediated immunity to infection. J.Exp.Med. 134: 1485, 1971.
- 279 Odds FC: Candida and candidosis. Leicester University Press, 1979.
- 280 Orr DP, Myerowitz RL, Dubois PJ: Patho-radiographic correlation of invasive pulmonary aspergillosis in the compromised host. Cancer 41: 2028, 1978.
- 281 Pagani JJ, Libshitz HI: Opportunistic fungal pneumonias in cancer patients. AJR 137: 1033, 1981.
- 282 Parry MF, Root RK, Metcalf JA, Delaney KK, Kaplow LS, Richar WJ: Myeloperoxidase deficiency: Prevalence and clinical significance. Ann.Intern.Med. 95: 293, 1981.
- 283 Pearsall NN, Sundsmo JS, Weiser RS: Lymphokine toxicity for yeast cells. J.Immunol. 110: 1444, 1973.
- 284 Pennington JE: Successful treatment of Aspergillus pneumonia in hematologic neoplasia. N.Engl.J.Med. 295: 426, 1976.
- 285 Pennington JE: Aspergillus pneumonia in hematologic malignancy. Improvements in diagnosis and therapy. Arch.Intern.Med. 137: 769, 1977.
- 286 Pennington JE, Feldman NT: Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancies. Am.J.Med. 62: 581, 1977.
- 287 Pepys J, Riddel RW, Citron KM, Clayton YM, Short EI: Clinical and immunologic significance of Aspergillus fumigatus in the sputum. Am.Rev.Resp.Dis. 80: 167, 1959.
- 288 Peter G: Prevention of infection in children with cancer. Ped.Inf.Dis. 1: 77, 1982.

- 289 Peters WP, Holland JF, Senn H, Rhomberg W, Banerjee T: Corticoid administration and localized leukocyte mobilization in man. *N.Engl.J.Med.* 286: 342, 1972.
- 290 Pickering LK, Ericsson CD, Kohl S: Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphnuclear leukocytes. *Cancer* 42: 1741, 1978.
- 291 Pinkel D: Five year follow up of "total therapy" of childhood lymphatic leukemias. *J.Am.Med.Ass.* 216: 648, 1971.
- 292 Pizzo PA, Robichaud KJ, Simon R, Siegel B, Manchester B: Empiric antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Proc. Am.Soc.Clin.Oncol.* 21: 348, 1980.
- 293 Pizzo PA: Infectious complications in the child with cancer. *J.Pediatr.* 98: 341, 513, 524, 1981.
- 294 Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am.J.Med.* 72: 101, 1982.
- 295 Pizzo PA, Robichaud KJ, Edwards BK, Schumaker C, Kramer BS, Johnson A: Oral antibiotic prophylaxis in cancer patients: A double-blind randomized placebo controlled trial. *J.Pediatr.* 102: 125, 1983.
- 296 Pizzo PA, Commers JR, Cotton D, Gress J, Hathorn J, Hiemenz J, Longo D, Marshall D, Robichaud KJ: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am.J.Med.* 76: 436, 1984.
- 297 Pizzuto J, Conte G, Ambríz R, Aviles A, Morales M: Nystatin prophylaxis in leukemia and lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 298: 279, 661, 1978.
- 298 Popow C, Haschke F, Maida E, Kristoferitsch W, Schilling R, Götz M, Groh C: Kombinierte Tbc- und Candidameningitis bei einem achtjährigen Knaben. *Klin.Pädiat.* 193: 401, 1981.
- 299 Preisler HD, Hasenclever HF, Levitan AA, Hendersen ES: Serologic diagnosis of disseminated candidiasis in patients with acute leukemia. *Ann.Intern.Med.* 70: 19, 1969.
- 300 Preisler HD, Goldstein IM, Hendersen ES: Gastrointestinal "sterilisation" in the treatment of patients with acute leukemia. *Cancer* 26: 1076, 1970.

- 301 Preisler HD, Hasenclever HF, Hendersen ES, Smith JK, Louria DB: A prospective study of anti-Candida interfering factor in leukemic patients. *Cancer* 30: 294, 1972.
- 302 Prindull G, König R, Bornscheuer A, Tillmann W: Antibiotische Prophylaxe und Therapie von febrilen aplastischen Kindern mit akuter Leukämie. *Klin.Pädiat.* 196: 162, 1984.
- 303 Prober CG, Whyte H, Smith CR: Open lung biopsy in immunocompromised children with pulmonary infiltrates. *Am.J.Dis.Child.* 138: 60, 1984.
- 304 Prystowsky SD, Vogelstein B, Ettinger DS, Merz WG, Kaizer H, Sulica VI, Zinkham WH: Invasive aspergillosis. *N.Engl.J.Med.* 295: 655, 1976.
- 305 Przyjemski Ch, Mattii R: The formation of pulmonary mycetoma. *Cancer* 46: 1701, 1980.
- 306 Ray TL: Fungal infection in the immunocompromised host. *Med.Clin.North Am.* 64: 955, 1980.
- 307 Rees RC, Dixon DM: Opportunistic mycoses. *Am.J.Nurs.* 81: 1160, 1981.
- 308 Remington JS: The compromised host. *Hosp.Pract.* 7: 59, 1971.
- 309 Remington JS, Gaines JD, Gilmer MA: Demonstration of Candida precipitins in human sera by counterimmunoelectrophoresis. *Lancet* 1: 413, 1972.
- 310 Ribas-Mundo M, Grañena A, Rozman C: Evaluation of a protective environment in the management of granulocytopenic patients: A comparative study. *Cancer* 48: 419, 1981.
- 311 Riehm H, Gadner H, Welte K: Die Westberliner Studie zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie des Kindesalters. *Klin.Pädiat.* 189: 89, 1977.
- 312 Rinehart JJ, Balcerzak SP, Sagone AL, LoBuglio AF: Effects of corticosteroids on human monocyte function. *J.Clin.Invest.* 54: 1337, 1974.
- 313 Rodriguez V, Burgess M, Bodey GP: Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer* 32: 1007, 1973.
- 314 Rodriguez V, Bodey GP, Freireich EJ, McCredie KB, Gutterman JV, Keating MJ, Smith TL, Gehan EA: Ran-

- domized trial of protected environment - prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia. *Medicine* 57: 253, 1978.
- 315 Rogers TJ, Balish E, Manning DD: The role of thymus dependent cell-mediated immunity in resistance to experimental disseminated candidiasis. *J.Reticuloendothel.Soc.* 20: 291, 1976.
- 316 Rogers TJ; Balish E: Effect of systemic candidiasis on blastogenesis of lymphocytes from germfree and conventional rats. *Infect.Immun.* 20: 142, 1978.
- 317 Rogers TJ, Balish E: Immunity to *Candida albicans*. *Microbiol.Rev.* 44: 660, 1980.
- 318 Rose HD, Varkey B: Deep mycotic infection in the hospitalized adult: A study of 123 patients. *Medicine* 54: 499, 1975.
- 319 Rosenthal AS: Regulation of the immune response - role of the macrophage. *N.Engl.J.Med.* 303: 1153, 1980.
- 320 Rosner F, Valmont I, Kozinn PJ, Caroline L: Leukocyte function in patients with leukemia. *Cancer* 25: 835, 1970.
- 321 Rosner F, Gabriel FD, Taschdjian CL, Cuesta MB, Kozinn PJ: Serologic diagnosis of systemic candidiasis in patients with acute leukemia. *Am.J.Med.* 51: 54, 1971.
- 322 Salit I, Hand R: Invasive fungal infection in the immunocompromised host. *Int.J.Clin.Pharm.Biopharm.* 11: 267, 1975.
- 323 Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R: The role of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. *J.Inf.Dis.* 142: 503, 1980.
- 324 Schaefer JC, Yu B, Armstrong D: An *Aspergillus* immunodiffusion test in the early diagnosis of aspergillosis in adult leukemia patients. *Am.Rev.Resp.Dis.* 113: 325, 1976.
- 325 Schaffner A, Douglas H, Braude A: Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphnuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. Observation of these two lines of defense in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes. *J.Clin.Invest.* 69: 617, 1982.

- 326 Schaffner A, Douglas H, Braude A, Davis ChE: Killing of *Aspergillus* spores depends on the anatomical source of the macrophage. *Infect.Immun.* 42: 1109, 1983.
- 327 Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH: Origin of infection in acute leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann.Intern.Med.* 77: 707, 1972.
- 328 Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Fortner CL, Jepsen L, Cusack N, Block JB, Wiernik PH: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann.Intern. Med.* 82: 351, 1975.
- 329 Schimpff SC: Diagnosis of infection in patients with cancer. *Eur.J.Cancer* 11 (Suppl): 29, 1975.
- 330 Schimpff SC, Aisner J: Empiric antibiotic therapy. *Cancer Treat.Rep.* 62: 673, 1978.
- 331 Schimpff SC. Infection prevention during profound granulocytopenia. *Ann.Intern.Med.* 93: 358, 1980.
- 332 Scholer HJ: Stellung und Bedeutung der Mykosen unter den menschlichen Infektionskrankheiten. *Pathol. Microbiol.* 41: 199, 1974.
- 333 Scholer HJ: Chemotherapie der Aspergillenkrankheiten der Lunge. *Mykosen* 26: 173, 1983.
- 334 Schumacher HR, Ginns DA, Warren WJ: Fungus infection complicating leukemia. *Am.J.Med.Sci.* 247: 313, 1964.
- 335 Schwartz RS, Mackintosh FR, Schrier SC, Greenberg PL: Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 53: 411, 1984.
- 336 Seelig MS: The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am.J.Med.* 40: 887, 1966.
- 337 Seeliger HPR: Möglichkeiten und Grenzen der serologischen Diagnostik generalisierter Mykosen. In: *Mykosen. 5. Norddeutsche Therapiegespräche in Braunlage, November 1974. Stuttgart (Thieme), 1975.*
- 338 Seeliger HPR: Systemmykosen in Mitteleuropa. *Klinikerarzt* 7: 619, 1978.

- 339 Segal E, Berg RA, Pizzo PA, Bennett JE: Detection of Candida antigen in sera of patients with candidiasis by ELISA inhibition technique. A preliminary report. J.Clin.Microbiol. 10: 116, 1979.
- 340 Shaikh BS, Apfelbaum PC, Aber RC: Vertebral disc space infection and osteomyelitis due to Candida albicans in a patient with acute myelomonocyte leukemia. Cancer 45: 1025, 1980.
- 341 Shechtman LB, Funaro L, Robin T, Bottone EJ, Cuttner J: Clotrimazole treatment of oral candidiasis in patients with neoplastic disease. Am.J.Med. 76: 91, 1984.
- 342 Sheldon WH, Bauer H: The role of predisposing factors in experimental fungus infection. Lab.Invest. 11: 1184, 1962.
- 343 Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH: Pneumonia in acute leukemia. Ann.Intern.Med. 79: 528, 1973.
- 344 Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch.Intern.Med. 135: 715, 1975.
- 345 Sidransky H, Friedman L: The effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis. Am.J.Pathol. 35: 169, 1959.
- 346 Sidransky H, Pearl MH: Pulmonary fungus infection associated with steroid and antibiotic therapy. Dis.Chest 39: 630, 1961.
- 347 Sidransky H, Verney E, Beede H: Experimental pulmonary aspergillosis. Arch.Pathol. 79: 299, 1965.
- 348 Siewers CMF, Cramblett HG: Cryptococcosis (Torulosis) in children. A report of four cases. Pediatrics 34: 393, 1964.
- 349 Simone JV, Holland E, Johnson W: Fatalities during remission of childhood leukemia. Blood 39: 759, 1972.
- 350 Simone JV, Aur RJA, Hustu HO, Verzosa MS, Pinkel D: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer 35: 25, 1975.
- 351 Singer C, Kaplan MH, Armstrong D: Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. Am.J.Med. 62: 731, 1977.

- 352 Singer MI, House JL: Invasive mycotic infections in the immunocompromised child. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 87: 32, 1979.
- 353 Slavin RE, Dias MA, Saral R: Cytosine-arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: A clinicopathologic study of 53 patients. *Cancer* 42: 1747, 1978.
- 354 Sleijfer DT, Mulder NH, deVries-Hospers HG, Nieweg HO, van der Waaij D, van Saene HKF: Prevention of infection in severely neutropenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur. J. Cancer* 16: 859, 1980.
- 355 Snyderman R, Altman LC, Frankel A, Blaese RM: Defective mononuclear leukocyte chemotaxis: A previously unrecognized immune dysfunction. *Ann. Intern. Med.* 78: 509, 1973.
- 356 Staib F, Mishra SK: Mykologische Beobachtungen über die Wirkung von Ketoconazol bei Lungenaspergillose und Aspergillom des Menschen. *Dtsch. Med. Wschr.* 107: 782, 1982.
- 357 Staib F: Mykotische Meningoencephalitiden. *Bundesgesundheitsblatt* 25: 305, 1982.
- 358 Stein RS, Kayser J, Flexner JM: Clinical value of empirical Amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 50: 2247, 1982.
- 359 Stobo JD, Paul S, VanScoy RE, Hermans PE: Suppressor thymus derived lymphocytes in fungal infection. *J. Clin. Invest.* 57: 319, 1976.
- 360 Stone HH, Kolb LD, Currie CA, Geheber CE, Cuzzell JZ: Candida-sepsis, pathogenesis and principles of treatment. *Ann. Surg.* 179: 697, 1974.
- 361 Stone HH: Studies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of Candida sepsis in children. *J. Pediatr. Surg.* 9: 127, 1974.
- 362 Storrington RA, Jameson B, McElwain TJ, Wiltshaw E: Oral non-absorbable antibiotics prevent infection in acute nonlymphoblastic leukemia. *Lancet* 2: 837, 1977.
- 363 Strauss RR, Paul BB, Jacobs AA, Simmons SC, Sbarra AJ: The metabolic-phagocytic activities of leukocytes from children with acute leukemia. *Cancer Res.* 30: 480, 1970.

- 364 Sud IJ, Feingold DS: Effect of Ketoconazole on the fungicidal action of Amphotericin B in *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 185, 1983.
- 365 Sumner TE, Volberg FM, Chauvenet AR, Abramson JS, Turner CS, Young LW: Hepatic and splenic candidiasis in acute leukemia. *Am.J.Dis.Child.* 137: 1194, 1983.
- 366 Tack KJ, Rhame FS, Brown B, Thompson RC: Aspergillus osteomyelitis. Report of four cases and review of the literature. *Am.J.Med.* 73: 295, 1982.
- 367 Taschdjian CL, Kozinn PJ, Okas A, Caroline L, Halle MA: Serodiagnosis of systemic candidiasis. *J.Inf.Dis.* 117: 180, 1967.
- 368 Taschdjian CL, Kozinn PJ, Fink H, Cuesta MB, Caroline L, Kantrowitz AB: Post mortem studies of systemic candidiasis. I. Diagnostic validity of precipitin reaction and probable origin of sensitisation to cytoplasmic conidial antigens. *Sabouraudia* 7: 110, 1969.
- 369 Taschdjian CL, Kozinn PJ, Toni EF: Opportunistic yeast infections with special reference to candidiasis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 174: 606, 1970.
- 370 Taschdjian CL, Toni EF, Hsu KC, Seelig MS, Cuesta MB, Kozinn PJ: Immunofluorescent studies of *Candida* in human reticuloendothelial phagocytes: Implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am.J.Clin.Pathol.* 56: 50, 1971.
- 371 Tattersall MHN: Aggressive cancer treatment and its role in predisposing to infection. *Eur.J.Cancer* 11 (Suppl): 9, 1975.
- 372 Tivey H: Prognosis of survival in the leukemia of childhood. *Pediatrics* 10: 48, 1952.
- 373 Toala P, Schroeder SA, Daly AK, Finland M: *Candida* at Boston City Hospital: Clinical and epidemiological characteristics and susceptibility to eight antimicrobial agents. *Arch.Intern.Med.* 126: 983, 1970.
- 374 Torack RM: Fungus infections associated with antibiotic and steroid therapy. *Am.J.Med.* 22: 872, 1957.
- 375 Tracy SL, McGinnis MR, Peacock jr JE, Cohen MS, Walker DH: Disseminated infection by *Aspergillus terreus*. *Am.J.Clin.Pathol.* 80: 728, 1983.

- 376 Utz JP: The spectrum of opportunistic fungal infections. Lab.Invest. 11: 1018, 1962.
- 377 Utz JP: Aspergillosis. In: Hoeprich (ed): Infectious Diseases. Philadelphia/Cambridge/N.Y./Hagerstown (Harper+Row), 1983, p. 485.
- 378 Van der Waaij D, Berghuis-DeVries JM, Lekkerkerk-Van der Wees JEC: Colonisation resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. J.Hyg. 69: 405, 1971.
- 379 Van der Waaij D: The colonisation resistance of the digestive tract in man and animals. Zbl.Bakteriol. (Suppl) 7: 155, 1979.
- 380 Van der Waaij D, Vossen JM, Hartgrink CH, Nieweg HO: Polyene antibiotics in the prevention of *Candida albicans* colonisation in the digestive tract of patients with severely decreased resistance to infection. In: Van der Waaij, Verhof (eds): New criteria for antimicrobial therapy. Amsterdam (Excerpta medica), 1979, p. 135.
- 381 Vandevelde AG, Mauceri AA, Johnson 3 JE: 5-Fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. Ann.Intern.Med. 77: 43, 1972.
- 382 Van Lint MI, Bacigalupo A, Frassoni F, Pödestå M, Soro O, Grazi G, Marmont A: Ketoconazole versus Mepartricin for the prevention of *Candida* infections in the immunocompromised host. Haematologica 68: 226, 1983.
- 383 Viola MV: Acute leukemia and infection. J.Am.Med.Ass. 201: 923, 1967.
- 384 Völcker HE, Haas K, Meythaler F-H: Mykotische Endophthalmitis - Signal für eine Candidasepsis. Dtsch.Arztebl. B 81: 1785, 1984.
- 385 Wade JC, Schimpff SC, Hargadon MT, Fortner CL, Young VM, Wiernik PH: A comparison of Trimethoprim-Sulfamethoxazole plus Nystatin with Gentamicin plus Nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. N.Engl.J.Med. 304: 1057, 1981.
- 386 Wahlen W, Pappas A, Schwarze G, Kausch O: Cell mediated immunity in leukemic children during remission under long-term chemotherapy. Klin.Pädiat. 186: 165, 1974.

- 387 Wald BR, Ortega JA, Wald P, Laug WE, Williams KO: Candidal splenic abscesses complicating acute leukemia of childhood treated by splenectomy. *Pediatrics* 67: 296, 1981.
- 388 Walsh TJ, Bulkley BH: Aspergillus pericarditis: Clinical and pathologic features in the immunocompromised patient. *Cancer* 49: 48, 1982.
- 389 Warren RC, Bartlett A, Bidwell DE, Richardson MD, Volter A, White LO: Diagnosis of invasive candidosis by enzyme immunoassay of serum antigen. *Brit.Med.J.* 1: 1183, 1977.
- 390 Wegmann T: Pilzerkrankungen der inneren Organe als Folge der Behandlung mit Antibiotika, unter besonderer Berücksichtigung des Respirationstrakts. *Antibiot.Chemother.Fortschr.* 1: 235, Basel/N.Y. (Karger), 1954.
- 391 Wegmann T: Candida-Sepsis. Editiones "Roche", Basel/Grenzach-Wyhlen/London, 1981.
- 392 Wegmann T: Medizinische Mykologie - ein praktischer Leitfaden. Editiones "Roche", Basel, 1982.
- 393 Wehinger H, Karitzky D: Lymphozyten-Subpopulationen und Immunglobuline vor, während, und nach zytostatischer Therapie bei akuter Leukämie (ALL) des Kindes. *Klin.Pädiat.* 189: 234, 1977.
- 394 Wehinger H, Fürste HO, Imm W, Luthardt Th, Sauer M, Slania J, Dilger M: Zur Therapie der ALL. Modifikation des Behandlungsplans Memphis VII. *Klin.Pädiat.* 190: 73, 1978.
- 395 Weiner MH, Coats-Stephen M: Immunodiagnosis of systemic candidiasis: Mannan antigenemia detected by radioimmunoassay in experimental and human infections. *J.Inf.Dis.* 140: 989, 1979.
- 396 Weiner MH: Antigenemia detected by radioimmunoassay in systemic aspergillosis. *Ann.Intern.Med.* 92: 793, 1980.
- 397 Weiner MH, Talbot GH, Gerson SL, Filice G, Cassileth PA: Antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Ann.Intern.Med.* 99: 777, 1983.
- 398 Weiser B, Lange M, Fialk MA, Singer C, Szatrowski TH, Armstrong D: Prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole during consolidation chemotherapy for acute leukemia. A controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 95: 436, 1981.

- 399 Weybora W, Rabl H, Höfler H: Tödliche Candida-Mykose im Gefolge der Leukämiebehandlung. Wien.Klin. Wschr. 94: 612, 1982.
- 400 Wiernik PH: The management of infection in the cancer patient. J.Am.Med.Ass. 244: 185, 1980.
- 401 Williams AJ, Zardawi I, Walls J: Disseminated aspergillosis in high dose steroid therapy. Lancet 1: 1222, 1983.
- 402 Williams C, Whitehouse JMA, Lister TA, Wrigley PFM: Oral anticandidal prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for acute leukemia. Med. Pediatr.Oncol. 3; 275, 1977.
- 403 Williams DM, Krick JA, Remington JS: Pulmonary infection in the compromised host. Part I. Am.Rev. Resp.Dis. 114: 359, 1976.
- 404 Wilson EV, Hearn VM: Use of Aspergillus fumigatus mycelial antigens in enzyme-linked immunosorbent assay and counterimmunoelectrophoresis. J.Med. Microbiol. 16: 97, 1983.
- 405 Wilton JMA, Lehner T: Immunology of candidiasis. In: Nahmias/o'Reilly: Immunology of human infections. N.Y./London (Plenum Medical Book Company), 1981, p. 525.
- 406 Wingard JR, Merz WG, Saral R: Candida tropicalis: A major pathogen in immunocompromised patients. Ann.Intern.Med. 91: 539, 1979.
- 407 Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH: Pathogenicity of Candida tropicalis and Candida albicans after gastrointestinal inoculation in mice. Infect.Immun. 29: 808, 1980.
- 408 Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH: Difference of clinical isolates of Candida tropicalis and Candida albicans in mice. Infect.Immun. 37: 833, 1982.
- 409 Winkler K, Marsmann G, Grosch-Wörner I, Caspers S, Kabisch H, Matzke E, Meissner C, Müller J, Franke HD, Langendorff G, Hess A, Landbeck G: Hamburger ALL-Studien. Klin.Pädiat. 192: 134, 1980.
- 410 Winkler K, Matzke E, Caspers S, Erttmann R, Grosch-Wörner I, Kabisch H, Müller J, Landbeck G: Vorstellung der kooperativen Studie COALL-80 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter. Klin.Pädiat. 193: 155, 1981.

- 411 Winner HI, Hurley R: *Candida albicans*. London (J+A Churchill Ltd), 1964.
- 412 Winner HI, Hurley R (eds): *Symposium on Candida infections*. Livingstone, Edinburgh, 1966.
- 413 Winter WDjr, Foley GE: *Candida infections in children with neoplastic disease: Influence of therapy with antibiotics and steroid hormones*. *Pediatrics* 18: 595, 1956.
- 414 Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB: *Lethal pulmonary reactions associated with the use of Amphotericin B and leukocyte transfusions*. *N.Engl.J.Med.* 304: 1185, 1981.
- 415 Yates JW, Holland JF: *A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients*. *Cancer* 32: 1490, 1973.
- 416 Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT: *Aspergillosis: The spectrum of the disease in 98 patients*. *Medicine* 49: 147, 1970.
- 417 Young RC, Bennett JE: *Invasive aspergillosis: Absence of detectable antibody response*. *Am.Rev.Resp.Dis.* 104: 710, 1971.
- 418 Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW, Levine AS: *Fungemia with compromised host resistance*. *Ann.Intern.Med.* 80: 605, 1974.
- 419 Yung ChW, Hanauer SB, Fretzin D, Rippon JW, Shapiro C, Gonzalez M: *Disseminated Trichosporon Beigelii (Cutaneum)*. *Cancer* 48: 2107, 1981.
- 420 Zimmermann LE: *Candida and Aspergillus endocarditis, with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungus disease*. *Arch.Pathol.* 50: 591, 1950.
- 421 Zimmermann LE: *Fatal fungus infections complicating other diseases*. *Am.J.Clin.Pathol.* 25: 46, 1955.
- 422 Zurier RB, Weissmann G: *Anti-immunologic and anti-inflammatory effects of steroid therapy*. *Med.Clin. North Am.* 57: 1295, 1973.

Lebenslauf

Name	Martin R a n k
14.11.1954	geboren in Stuttgart als viertes Kind des Studiendirektors a.D. Franz Rank und seiner Ehefrau Elisabeth Rank, geb. Hammerstein
1961-65	Grundschule in Stuttgart-Degerloch
1965-73	Eberhard-Ludwigs-Gymnasium Stuttgart
1973-74	Medizinstudium an der Universität Hohenheim
1974-80	Medizinstudium an der Universität Freiburg
1981-82	Medizinstudium (Praktisches Jahr) an der Freien Universität Berlin
Juni 1982	Approbation
Nov. 1982 - Nov. 1984	Assistenzarzt in der Kinderklinik an der Lachnerstraße, München (davon 15 Monate als Zivildienstleistender)

Frau Dr. med. Ulrike Graubner möchte ich für ihre freundliche Unterstützung und hilfreichen Anregungen zu dieser Arbeit besonders danken.

Herrn Privatdozent Dr. med. Bernd Belohradsky verdanke ich manchen Literaturhinweis und Vorschlag zur Korrektur.

